

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE ^{N°} 854

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Étienne ROYER de VÉRICOURT

né à Paris le 6 août 1905

LE SYNDROME
ENDOCRINO-HÉPATO-MYOCARDIQUE

(Sur un Aspect des Cirrhoses Pigmentaires)

Président : M. CLERC, Professeur.

MASSON & C^{ie}
120, Boulevard Saint-Germain, PARIS (VI^e)

1935



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**LE SYNDROME
ENDOCRINO-HÉPATO-MYOCARDIQUE**

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Étienne ROYER de VÉRICOURT

né à Paris le 6 août 1905

LE SYNDROME
ENDOCRINO-HÉPATO-MYOCARDIQUE

(Sur un Aspect des Cirrhoses Pigmentaires)

Président : M. CLERC, Professeur.

MASSON & C^{ie}

120, Boulevard Saint-Germain, PARIS (VI^e)

1935

LE DOYEN ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie.	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	N...
Clinique gynécologique	OMBRÉDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	SERGENT.
Clinique propédeutique	BEZANÇON.
Clinique de la Tuberculose.	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire.	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BOULIN. Pathologie médicale.
 BULLIARD. Histologie.
 CATHALA. Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DOGNON. Physique.
 FEY. Urologie.
 GALLIARD. Parasitologie.
 GASTINEL. Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. . Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET. Physiologie.
 GIROUD. Histologie.
 HAGUENAU. Pathologie médicale.
 HALPHEN. Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD. Pharmacologie.
 HUGUENIN. Anatomie pathologique.
 JOANNON. Hygiène.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME. Obstétrique.
 LANTUÉJOUL. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.

MM.

LEMAIRE. Pathologie expérimentale.
 LEVEUF. Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY. Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâ-
 trie.
 MOREAU. Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN. Pathologie médicale.
 OBERLING. Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIÈVRE. Médecine légale.
 PORTES. Obstétrique.
 RICHET. Physiologie.
 SANNIÉ. Chimie biologique.
 SÉNÈQUE. Pathologie chirurgicale.
 TROISIER. Pathologie expérimentale.
 TURPIN. Pathologie médicale.
 VIGNES. Obstétrique.
 WILMOTH. Pathologie chirurgicale.
 JUSTIN-BESANÇON. Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE. Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET. Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX. Anatomie pathologi-
 que.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUENU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VALLÉRY- RADOT.			
SÉZARY.			

MM.	
ECALLE.	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT.	
LE LORIER.	
LÉVY-SOLAL.	
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS.

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CLERC,
Professeur de Clinique Médicale,
Médecin de l'Hôpital de La Pitié.

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR CH. LAUBRY

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Broussais

*qui a bien voulu encourager ce travail,
en témoignage de profond respect.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR L. DE GENNES,

Médecin de la Maison Dubois,

*qui a décrit le premier le syndrome objet de cette étude,
hommage de reconnaissance et de profond attachement.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR E. DONZELOT,

Professeur agrégé à la Faculté,

Médecin de l'Hôpital Beaujon-Clichy

*à qui nous devons d'avoir pu réaliser ce travail,
en témoignage de respectueux dévouement.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. SERGENT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DUVAL.

MONSIEUR LE DOCTEUR L. RAMOND.

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. SCHWARTZ.

MONSIEUR LE DOCTEUR P. PRUVOST.

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. GUILLAIN.

Internat Provisoire :

MONSIEUR LE DOCTEUR H. STEVENIN.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. AUCLAIR (in memoriam).

MONSIEUR LE DOCTEUR E. FEUILLIÉ (in memoriam).

Internat :

MONSIEUR LE DOCTEUR L. DE GENNES.

MONSIEUR LE DOCTEUR M. LÉON KINDBERG.

MONSIEUR LE DOCTEUR A. LOUSTE (in memoriam).

MONSIEUR LE DOCTEUR J. MILHIT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ E. DONZELOT.

MONSIEUR LE DOCTEUR CH. LAUBRY.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE.
A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DE GAUDART-D'ALLAINES.
A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JUSTIN-BESANÇON.
A MESSIEURS LES DOCTEURS
GRENET, TINEL, CÉLICE, BARIÉTY GARCIN, DECOURT,
BOLTANSKI, CAROLI, LAMY.
Médecins des Hôpitaux.

A MESSIEURS LES DOCTEURS
ROUTIER, WALSER, DEGLAUDE, FROMENT, PELLISSIER,
DELAFONTAINE, DELARUE.

A MESSIEURS LES DOCTEURS
CH.-E. ET A. MACÉ DE LÉPINAY, J. ET J. AYRIGNAC,
A. ET S. LABORDE.

AU R. P. RIQUET, Directeur de la Conférence Laënnec,
témoignage de gratitude et de respectueux attachement.

INTRODUCTION

Depuis le premier mémoire de Hanot et Chauffard sur la « Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le Diabète sucré », bien des travaux se sont attachés au problème des Cirrhoses bronzées.

Les aspects cliniques de cette affection ont été schématisés.

Les études anatomiques concernant cette maladie se sont renouvelées.

Les hypothèses pathogéniques se sont succédées, appuyées par l'autorité de noms illustres.

Et cependant, il faut bien avouer que, si l'on s'est enfoncé plus avant au cœur même du problème, ni les recherches physiologiques concernant le métabolisme du fer et des pigments ferriques, ni les recherches anatomiques concernant l'Hémochromatose n'ont apporté une solution d'ensemble pleinement satisfaisante pour les chercheurs qui s'attachent à connaître le « primum movens » de ce remarquable syndrome anatomo-clinique. Aussi bien, chaque aspect de la question mérite-t-il d'être noté et rapporté.

Nous entendons apporter notre pierre à l'édifice en nous attachant à l'étude de certaines formes de la maladie qu'il nous a été donné d'analyser avec nos maîtres : L. de Gennes, E. Donzelot, puis Ch. Laubry.

Ces modalités cliniques dont l'originalité essentielle réside en des aplasies endocriniennes multiples associées à une défaillance cardiaque, au cours de l'Hémosidérose, avec ou sans Diabète, nous ont paru mériter d'être isolées sous le nom de :

« Syndrome endocrino-hépatomyocardique »
de l'Hémosidérose.

Cette dénomination a l'avantage de résumer en trois mots les caractéristiques essentielles du tableau clinique ; elle incite à la

méditation sur les liens susceptibles d'unir certaines défaillances d'ordre hépatique et d'ordre endocrinien ; elle pose le problème des manifestations cardiaques d'origine glandulaire dont M. Laubry a, le premier, entrevu tout l'intérêt.

L'étude du cœur dans la Cirrhose bronzée n'a jamais été, jusqu'à ce jour, entreprise systématiquement à l'aide des témoignages durables qu'apportent les examens radiographiques confrontés aux enregistrements électro-cardiographiques et phonocardiographiques.

La tentative, nécessairement limitée, que nous apportons, — mais qui n'aurait pu voir le jour si l'hémosidérose s'était montrée aussi rare que l'indiquaient les Classiques — mérite d'être poursuivie, car les résultats ne laissent pas d'être encourageants.

Également d'entreprise récente, est l'étude des glandes endocrines au cours des Cirrhoses. Mais, si les documents sont encore peu nombreux, ils se révèlent d'une richesse insoupçonnée.

Nos recherches concernant la Cirrhose pigmentaire nous ont permis de constater la fréquence relative des aplasies endocriniennes frustes ou avérées chez nombre d'hépatiques. Et il ne s'agit pas, à nos yeux, de tirer des impressions endocrinologiques d'analyses sinon superficielles du moins sujettes à caution, comme la Morphologie en offre des exemples. Les données que nous exigeons doivent entraîner l'adhésion par la rigueur de leur contrôle pour avoir quelque valeur.

Nous n'aurions pu mener à bien cette étude sans les directives affectueuses de nos maîtres, sans la collaboration précieuse de Jacques Delarue en matière anatomo-pathologique, sans l'accueil cordial traditionnel de plus d'un service hospitalier parisien.

Nous remercions tout particulièrement MM. Clerc, Harvier, Abrami, L. Ramond, Pruvost, Moreau, Bith, Lemaire auxquels nous devons plusieurs des observations ici rapportées.

HISTORIQUE

Un demi-siècle nous sépare des premières descriptions cliniques du Diabète bronzé qu'Hanot et Chauffard ont le mérite d'avoir isolé dans une publication datant de 1882.

A la vérité, Trousseau, puis Troisier en avaient comme pressenti l'existence peu d'années auparavant.

Et sur le terrain anatomo-biologique, les écoles étrangères avaient précédé la clinique française en s'arrêtant à l'étude de l'Hémossidérose. Bruch, Virchow, Perls et Quincke, entre 1844 et 1875, travaillent le mécanisme de destruction de l'hémoglobine et de la formation des pigments ferriques.

Recklinghausen sépare l'hémossidérine de l'hémofuscine et crée le terme d' « *hémochromatose* ». De leur côté, Lopicque et Auscher (1895) isolent la rubigine (hémossidérine) et l'opposent à la mélanine.

Parmi les travaux innombrables qui ont succédé à ces premières études, il nous faut retenir ceux de Letulle qui décrit la forme sans Diabète de Cirrhose pigmentaire, ceux de Kelsh et Kiener qui isolent la cirrhose paludéenne.

Des conceptions pathogéniques s'affrontent dès les premières descriptions cliniques, et la théorie de l'Hyperhépatie est défendue par Hanot et Chauffard, Brault, Hayem, Gilbert et Lereboullet, Castaigne. La thèse de l'Hyperhémolyse est soutenue par Letulle, Regaud, Duvernay, Gouget, Roque-Chalier et Nové-Josserand.

Plus d'une thèse a vu le jour à la lumière de ces discussions passionnées, et il faut citer ici les noms de Dutournier (1895), de Duvernay (1905), de Laurent (travail inspiré par M. Fiessinger), d'Ollivier (travail inspiré par M. Loeper), d'Even (travail inspiré par MM. Villaret et Justin-Besançon).

Si l'on a signalé des aspects de Cirrhoses pigmentaires sans mélanodermie (Letulle, Brault, Gaillard, Frerichs, Gilbert et Lereboullet) ou

12 LE SYNDROME ENDOCRINO-HÉPATO-MYOCARDIQUE

au contraire mélanodermiques pures (Gouget, Regaud et Duvernay), des formes sans Diabète (Letulle, Gilbert et Grenet, Osler, Ramond), ou diabétique pure (Lucas-Championnière), les troubles cardiaques et endocriniens isolés ou associés n'ont été que peu étudiés.

Claude et Sourdel se sont attachés à l'étude des syndromes polyglandulaires, et certaines de leurs observations, nous le verrons, sont très proches de celles que nous publions ici-même.

A l'étranger, Ungeheuer, Siebert, Eppinger ont décrit des symptômes rattachables à des altérations glandulaires et ont apporté des examens anatomiques précis.

En France, M. Marcel Labbé et ses collaborateurs ont noté des faits indubitables d'endocrinides pigmentaires auxquels ils ont donné le nom de syndrome hépato-pancréatico-génital.

Les manifestations cardiaques associées aux troubles endocriniens n'ont que fort peu attiré l'attention, jusqu'aux communications de MM. de Gennes et Delarue, auxquelles MM. Laubry, Donzelot, puis Clerc sont venus apporter d'éclatantes confirmations.

Les descriptions anatomiques de M. Letulle, affirmant l'infiltration pigmentaire du myocarde, ont pu être vérifiées par bien d'autres auteurs.

Mais, sur le terrain clinique, l'on ne retrouve que des faits isolés non interprétés, comme ceux qu'on note dans la thèse de Dutournier, dans les observations de Brault et Gaillard et, plus près, de Siebert.

Les lignes qui vont suivre vont tenter de combler cette lacune.

CHAPITRE PREMIER

APERÇUS CLINIQUES SUR LE SYNDROME ENDOCRINO - HÉPATO - MYOCARDIQUE

Il est classique de désigner sous le nom de Cirrhose bronzée un ensemble symptomatique conditionné, anatomiquement, par l'Hémosidérose viscérale et réalisant cliniquement la triade suivante :

— Hépatite chronique scléreuse hypertrophique.

— Mélanodermie frappant les téguments de façon étendue, plus rarement les muqueuses.

— Diabète qui affecte ordinairement la forme grave acidotique.

L'ensemble est habituellement rattaché, chez l'homme adulte, à une intoxication alcoolique chronique.

Nous allons voir que ce schéma clinique se trouve profondément modifié dans les descriptions qu'on va lire. Et des modalités évolutives nouvelles apparaissent, liées à une note cardiaque aiguë ainsi qu'à des expressions endocriniennes inhabituelles.

OBSERVATION I (malade suivi avec M. DONZELOT)

M. Dud..., mécanicien, âgé de 38 ans, est hospitalisé le vendredi 15 février 1935 à la Maison Dubois, service du Docteur Donzelot. Il est adressé par son médecin pour une insuffisance cardiaque rebelle.

Antécédents :

Le malade n'a pas été épargné par les affections de l'enfance :

— Rougeole.

— Oreillons à 16 ans.

— Coqueluche tardive à 26 ans.

Une Diphtérie contractée en 1921, à l'âge de 34 ans, a nécessité l'arrêt du travail pendant 2 mois.

A noter encore quelques angines et infections de type grippal saisonnier, sans complications.

Aucun souvenir de Rhumatisme articulaire aigu.

Le malade a fait la guerre dans des conditions de santé normales.

Histoire de la maladie.

En Janvier 1932, le malade ressent, au milieu de ses occupations, un malaise précordial qui s'accroît en quelques jours.

Il consulte les médecins des chemins de fer de l'État, administration à laquelle il est attaché.

Puis il s'alite durant quelques jours, son malaise s'accroissant. Une solution d'Ouabaïne lui est prescrite pendant un mois.

En Février 1932, le travail est repris normalement.

Rien ne viendra le troubler jusqu'en mai 1934.

En Mai 1934, les médecins du réseau trouvent une lésion cardiaque (certains pensent à une péricardite).

Dès lors, le malade est utilisé exclusivement en atelier, et non plus sur des locomotives.

En Septembre 1934, un essoufflement marqué motive une nouvelle consultation.

Le malade est adressé, le 11 Octobre 1934, à l'hôpital Broussais. Sa fiche porte les indications suivantes :

Sujet se plaignant, depuis un an, de palpitations, d'étouffement survenant la nuit et après l'effort ; faiblesse générale ; n'a jamais présenté d'œdèmes.

A l'examen pratiqué par M. Laubry :

— souffle systolique de pointe, doux, variable avec les positions du sujet,

— bruit de galop (surtout perçu à la base).

— tension artérielle : 13 — 11 (Vaquez).

13 — 8 (oscillomètre).

Examen radioscopique : — gros cœur.

— aorte normale.

Le malade suit, dès lors, un régime végétarien. Il est soumis à des injections intraveineuses de Cardibaine (10 piqûres).

Le 10 Novembre, apparaissent, au niveau des membres inférieurs, des œdèmes considérables qui infiltrèrent bientôt l'abdomen.

Le foie est énorme.

Le malade est alors soumis à un traitement à base de cynara, qui aurait provoqué une grande amélioration.

Le foie aurait diminué de volume, en même temps que les œdèmes se seraient en grande partie résorbés.

Examen du malade.

La dyspnée, l'asthénie extrême, l'amaigrissement incitent à faire hospitaliser le malade sur le champ.

Dès l'abord, on est frappé par son *aspect général*.

Il présente, en effet, une *mélanodermie* : un teint couleur vieux bronze tout à fait particulier.

Cette pigmentation est généralisée surtout au niveau des régions découvertes. Les paumes des mains sont relativement ménagées ; les muqueuses sont respectées.

Normalement hâlé, de par son métier de mécanicien sur machine à vapeur exercé depuis 14 ans, le sujet se dit pigmenté depuis moins d'un an. Par ailleurs, la peau est sèche, écailleuse, ichtyosique. De larges squames se forment, notamment au niveau des membres inférieurs.

Enfin, une *infiltration œdémateuse* efface les méplats et les dépressions des membres inférieurs.

A la pigmentation, à l'œdème, à la sécheresse squameuse des téguments, s'ajoute l'*atteinte du système pileux*. Les poils des aisselles et les poils pubiens ont disparu entre Août et Décembre 1934, de façon quasi-complète.

La chute des derniers poils s'est produite peu de temps avant l'entrée à l'hôpital.

Le malade, qui « faisait sa barbe » autrefois tous les huit jours, la rase désormais une fois par mois.

Seuls, les cheveux sont indemnes.

Les *testicules sont atrophiés*, peu résistants et peu sensibles à la palpation.

Le malade ne s'est pas aperçu de leur transformation. Il a un enfant de 7 ans.

C'est de *troubles fonctionnels cardio-pulmonaires* que se plaint surtout le malade. Le jour de son entrée, il est dyspnéique, la teinte grisée des pommettes est plaquée de cyanose, la fatigue est extrême au moindre effort.

Le cœur paraît, tant par la palpation que par la percussion, augmenté de volume.

Ses bruits sont réguliers, mais extrêmement sourds.

Le bruit de galop n'apparaît pas avec netteté, mais on perçoit un souffle doux, systolique de la pointe et de la région péri-apexienne.

16 LE SYNDROME ENDOCRINO-HÉPATO-MYOCARDIQUE

La tension artérielle est à 12 — 10.

L'orthodiagramme, tracé le 16 Février, montre un cœur très augmenté de volume aux dépens du ventricule gauche.

Un électrocardiogramme, pris le 19 Février, montre un allongement très accentué de l'espace P.R., mais surtout une altération considérable des complexes apparaissant écrasés (Fig. 1).

L'onde rapide est à peine marquée, élargie ; l'onde T. impossible à saisir.

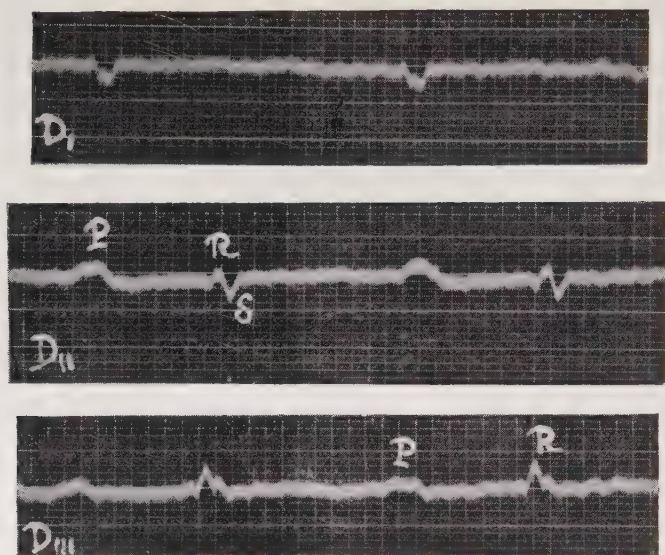


FIG. 1
ÉLECTROCARDIOGRAMME (Obs. I).

L'aspect général est celui d'un bas voltage (blocs des arborisations de certains auteurs).

Outre ces faits d'ordre cardio-vasculaire, l'examen révèle des *troubles de l'appareil digestif*.

Si la langue est normale, le pharynx en état satisfaisant, par contre, l'anorexie est marquée, le malade accuse une diarrhée post-prandiale fréquente.

Le foie est particulièrement remarquable par ses dimensions (22 centimètres). Son rebord déborde largement dans l'abdomen, atteignant le niveau de l'ombilic.

Il aurait été plus gros encore, descendant alors jusque dans la fosse iliaque droite.

Il est dur, fort peu sensible, non pulsatile.

L'appareil respiratoire n'est touché que fort peu. Tout juste note-t-on des râles extrêmement fins à la base gauche.

Le système nerveux ne présente aucune altération.

Les réflexes sont normaux. Les pupilles réagissent à la lumière comme à la distance.

Les urines, abondantes, d'un litre environ par jour, contiennent environ dix centigrammes d'albumine par litre. Absence totale de sucre urinaire.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

— urée sanguine : 0,38 p. 1.000.

— glycémie : 1 gr. 78 p. 1.000.

— cholestérine : 1 gr. 18 p. 1.000.

Numération globulaire : G.B. 4.600.000

G.B. 10.000

Formule leucocytaire : Polys : 42.

Lymphos : 51.

Moyens Monos : 6

Grands Monos : 1

Hémoglobine : 95 %

Le métabolisme basal, calculé chez ce sujet de 70 kg. 500 (taille 1 m. 73) est de — 22 % (Moins 22 %).

Notons accessoirement que la voix, rauque, enrouée, de ce sujet, avait attiré l'attention.

Or l'examen laryngologique révéla un polype de la corde vocale droite et une rhino-pharyngite chronique.

Évolution de la maladie.

Chez ce malade dyspnéique, cyanosé, œdémateux, une médication tonique cardiaque et diurétique est instituée, comportant notamment poudre de Digitale et Théobromine associées. La diurèse se maintient dès lors entre 1.000 et 1.500 cubes.

Mais, devant l'œdème persistant et les manifestations hépato-glandulaires, on met en œuvre les extraits thyroïdiens et surrénaux auxquels on associe, au bout de huit jours, l'extrait hépatique. Toutefois, les œdèmes demeurent.

Le malade, moins dyspnéique néanmoins, se dit amélioré.

Son anorexie a diminué, l'albumine disparaît des éliminations urinaires, le sucre y est toujours absent. La température atteint 37°8 ou 38° tous les soirs.

Un nouvel examen clinique et graphique du cœur, pratiqué le 4 Mars, montre des bruits toujours assourdis, un complexe extrêmement altéré, sans modifications nouvelles.

Le 5 Mars, le malade se sent particulièrement bien.

Le 8 Mars, sans phénomène prémonitoire aucun, il est subitement mal à l'aise, alors qu'il lisait son journal. Une *syncope* subite survient. Une coloration violacée envahit les téguments.

Une injection intracardiaque d'Adrénaline réveille quelques fugitives contractions myocardiques.

Une deuxième injection est sans résultat. Le malade succombe.

En Résumé, chez un sujet jeune, ne présentant aucune tare, apparaît un syndrome d'insuffisance myocardique d'apparence primitive, caractérisé par des troubles dyspnéiques, un assourdissement des bruits du cœur avec rythme à trois temps, une augmentation de volume de la masse cardiaque et des altérations électrocardiographiques considérables.

L'examen révèle une mélanodermie intense, une cirrhose hypertrophique sans ascite et une légère hyperglycémie ; cet ensemble de signes permet de poser le diagnostic de Cirrhose bronzée, malgré l'absence de Diabète.

De plus, l'équilibre thyroïdien, testiculaire et surrénal apparaît, au cours de l'examen clinique, profondément modifié.

L'observation qui va suivre offre avec la première une similitude quasi complète.

OBSERVATION II. (F. BEZANÇON, L. DE GENNES, J. DELARUE et OUMANSKY).

Il s'agit d'un jeune homme de vingt ans, instituteur, sans passé pathologique, qui présentait seulement depuis deux ans une fatigabilité physique et psychique rendant pénible la préparation de ses examens. D'autre part, ses parents étaient frappés de ne voir se produire chez lui aucun phénomène pubertaire et le malade gardait, à vingt ans, un aspect infantile, un visage glabre, une voix puérile.

En Septembre 1931, l'asthénie s'aggrave et bientôt apparaît une dyspnée d'effort, d'abord discrète, puis rapidement progressive, accompagnée de légers œdèmes malléolaires.

Examiné peu après par l'un de nous, il présentait déjà les signes d'une insuffisance cardiaque grave et peu réductible. La dyspnée, la polypnée atteignant 45 respirations par minute, la cyanose intense prédominant au niveau des lèvres, des oreilles et des doigts. Les œdèmes infiltrant le ventre, les cuisses, les lombes et les chevilles donnaient, dès cette époque, le tableau classique de l'asystolie.

Le ventre est distendu par une ascite d'abondance moyenne, les organes génitaux sont œdématiés, les jambes sont gonflées d'un œdème dur, rouge,

douloureux à la pression. Les urines sont rares et foncées. Elles contiennent un peu d'albumine, de l'urobiline, mais pas de sucre.

Il existe, par ailleurs, un léger subictère des conjonctives. La région hépatique est sensible, mais l'ascite et l'œdème empêchent de palper le foie.

Les bases pulmonaires sont occupées par une matité franche qui remonte, à droite, jusqu'à l'épine de l'omoplate. De ce côté, le silence est absolu, alors que, du côté opposé, on perçoit quelques râles sous-crépitaux. La ponction retire un liquide clair et citrin.

L'examen cardio-vasculaire montre un pouls rapide (140), faible, petit, mais régulier, un cœur de matité accrue, étalé en tous sens, et un bruit de galop intermittent. La tension artérielle est de $8\frac{1}{2}$ — 5. La radiographie montre un énorme cœur triangulaire, affaissé, étalé en tous sens.

Le malade vomit dès qu'il essaie de boire. La température est normale : 37° — $37^{\circ}5$.

Mais on est, par ailleurs, frappé d'emblée par la teinte très particulière du malade, mélange de cyanose et de mélanodermie siégeant surtout à la face où elle prédomine au front, plus marquée encore au niveau des mains et des avant-bras, de la racine des cuisses et des organes génitaux. Elle se présente avec une teinte brun grisâtre, sous forme de placards étendus mais non uniformes, semés de points plus foncés. Cette pigmentation, d'après les parents du malade, remonte à deux ans. D'abord apparue au niveau des mains, elle s'est progressivement étendue et accentuée jusqu'à l'état actuel.

Les muqueuses auraient été atteintes et le malade avait remarqué, vers la fin de 1930, l'existence de plaques pigmentées au niveau du voile du palais et de la face interne des joues. Cette pigmentation n'existe pas lors de notre examen.

Le 27 Septembre, le malade entre à Saint-Antoine, salle Dieulafoy, avec un aspect de grand asystolique.

Après purgation, saignée de 400 grammes, ponction de la plèvre, on prescrit un traitement digitalique qui donne un résultat appréciable. La diurèse atteint 2 litres en 24 heures, le pouls se ralentit, la dyspnée s'atténue, les œdèmes fondent. La tension artérielle atteint 10 — 7. L'examen du liquide pleural montre une formule d'hydrothorax (prédominance des placards endothéliaux). Mais sitôt le traitement digitalique interrompu, malgré les diurétiques, l'oligurie renaît, les œdèmes et l'épanchement pleural se reforment.

Une nouvelle ponction, pratiquée le 8 Octobre, retire 250 cc. de liquide citrin, riche en albumine (22 grammes par litre). Du côté opposé, on retire 50 cc. de liquide clair, peu fibrineux.

Le traitement digitalique ne donne aucun résultat, l'oligurie persiste. Le 16 Octobre, une nouvelle ponction de plèvre retire un litre 150 de liquide séro-fibrineux. Rivalta +, albumine 31 grammes, nombreuses hématies ; 65 lymphocytes, 2 polys, 33 cellules endothéliales pour 100 éléments.

20 LE SYNDROME ENDOCRINO-HÉPATO-MYOCARDIQUE

Pas de microbes à la culture, mais l'inoculation du liquide tuberculise le cobaye en six semaines.

Le 31 Octobre, deux ponctions retirent 1.700 et 2.100 cc. Les injections intraveineuses d'ouabaïne, les piqûres de neptal relèvent la diurèse et donnent une amélioration passagère : le malade peut dormir dans le décubitus dorsal, la cyanose diminue ainsi que les œdèmes.

On peut alors mieux apprécier les caractères de l'infantilisme : la face est glabre, la peau mince et fine. Il n'y a pas de poils aux régions axillaire et pubienne. Les organes génitaux externes sont faibles de volume, les testicules très petits. Le malade n'a jamais eu d'érections.

La fonte des œdèmes et de l'ascite permet de palper le foie qui est très hypertrophié. Il dépasse de 6 travers de doigt le rebord costal et se montre dur et douloureux.

La glycémie à jeun est de 1 gr. 41.

La numération globulaire montre 3.920.000 globules rouges, 8.800 globules blancs, dont : 84 polys, 1 éosino, 3 grands monos, 11 moyens et 1 lymphocyte.

Le Wassermann est négatif. On ne retrouve, par ailleurs, aucun signe clinique de syphilis chez le malade ni chez ses parents.

L'amélioration obtenue ne dure guère. En Novembre, les œdèmes reparaissent avec l'oligurie (500 cc. par 24 heures), les épanchements se reforment et de nouvelles ponctions sont nécessaires (1.500 grammes le 7 Décembre ; 2 litres 350 le 11 ; 2 litres 250 le 28). Les battements du cœur s'accroissent et, pour la première fois, deviennent irréguliers. On perçoit de façon intermittente un bruit de galop. La dyspnée s'accroît de jour en jour. La température oscille entre 38°5 et 40°.

L'ouabaïne, les extraits surrénaux, les diurétiques restent sans effet et le malade meurt en asystolie le 4 Décembre 1931.

Ce qui apparaît frappant dans l'analyse de cette observation, c'est le contraste entre le jeune âge du sujet, l'absence de tout passé pathologique, et le développement rapide d'une insuffisance cardiaque irréductible. Le mélange de cyanose et de mélanodermie, l'hypertrophie hépatique apportent une note « pigmentaire », privée cependant de l'élément diabétique habituel.

Par contre, l'intervention de facteurs endocriniens doit être invoquée pour expliquer l'infantilisme, l'absence de tout phénomène pubertaire.

Le cas dont on va lire maintenant la description relate un infantilisme régressif, réalisé après des phénomènes pubertaires et une activité glandulaire normaux.

OBSERVATION III. (L. DE GENNES, DELARUE et ROYER DE VÉRICOURT).

Il s'agit d'un homme de trente-cinq ans, M. A. D..., négociant, jusque là exempt de tout passé pathologique, qui fut amené le 4 Mai dernier à la consultation de l'un de nous, pour des troubles d'insuffisance cardiaque : dyspnée, hépatomégalie et légers œdèmes.

Le début de ces troubles remontait à six mois et s'était manifesté à propos d'un effort. En soulevant un fardeau, le malade avait été pris d'une dyspnée subite, accompagnée d'une douleur précordiale assez vive, sans caractère nettement angineux. Il avait dû quitter son travail et se mettre au lit pendant quarante-huit heures. Mais, au moindre effort, la dyspnée reprenait, s'opposant à tout travail utile, cessant par le repos.

Après 15 jours, le malade qui a repris une vie peu active présente de légers œdèmes des membres inférieurs et du ballonnement du ventre. Malgré une cure digitalique, la dyspnée persiste et s'aggrave, les œdèmes persistent.

En Janvier 1935, apparaît, sans prodromes, sans fièvre, une légère hémoptysie, suivie d'une recrudescence de la dyspnée. Le malade consulte un médecin qui constate quelques légers râles aux bases et trouve à l'auscultation du cœur l'existence d'un *bruit de galop*. La tension artérielle est à 11 — 7 (au Vaquez). Au cours des mois qui suivent, la dyspnée s'accroît, malgré plusieurs cures toni-cardiaques (coramine, digalène, strophantus, digitaline). En Avril, le malade s'aperçoit pour la première fois que son visage et ses mains sont brunis malgré l'absence de soleil ; mais son entourage affirme que cette pigmentation est plus ancienne.

Le 4 Mai, il est amené à consulter l'un de nous.

L'examen ne révèle, au premier abord, rien de très alarmant : le malade a pu marcher sans trop de fatigue. Il accuse seulement de la dyspnée d'effort et quelques palpitations et se plaint surtout d'avoir perdu l'appétit et la force.

Mais l'auscultation dément l'apparente bénignité de ces symptômes. Elle permet, en effet, de percevoir dans toute la région précordiale un bruit de galop pré-systolique et un assourdissement marqué des bruits du cœur. Celui-ci semble dilaté en tous sens : la pointe bat dans le 6^e espace intercostal gauche ; la matité, très élargie, déborde à droite le sternum.

La radiographie et l'orthodiagramme confirment ces données, en montrant un énorme cœur triangulaire, dilaté surtout aux dépens des cavités gauches.

Le pouls est rapide (120), la tension basse (10 — 7).

On constate de légers œdèmes des membres inférieurs et de la face postérieure des cuisses.

Le foie, très volumineux, dur, non douloureux, déborde de quatre travers de doigt le rebord costal.

La rate est percutable.

Le ventre est ballonné. Il n'y a pas d'ascite, mais on constate une légère circulation collatérale, surtout développée au niveau des flancs.

22 LE SYNDROME ENDOCRINO-HÉPATO-MYOCARDIQUE

Par ailleurs, le reste des viscères est normal. Les réflexes sont normaux, les pupilles réagissent normalement à la lumière. Par contre, on ne peut manquer d'être frappé, dès le premier examen du malade, par une pigmentation du visage et des mains, rappelant la pigmentation addisonnienne. C'est une coloration d'un brun sale, diffuse, parsemée de taches plus foncées prédominant au niveau des parties découvertes et des régions normalement pigmentées (aréole du sein, organes génitaux).

En certains points du tégument, la pigmentation prend une teinte bleutée caractéristique.

On ne trouve pas de pigmentations muqueuses. La peau présente, surtout aux jambes et aux avant-bras, une sécheresse particulière, accompagnée d'un certain degré d'ichtyose.

Les ongles sont fendillés et fragiles.

L'examen hématologique montre une anémie légère (3.500.000) et un chiffre leucocytaire normal (6.300) sans anomalies de la formule. Résistance globulaire normale. Wassermann négatif. Urée du sérum : 0,45.

Les urines contiennent 0,05 d'albumine par litre, pas de sels biliaires, mais de l'urobiline en quantité importante.

Il n'y a pas de glycosurie, mais la glycémie s'élève à 1 gr. 38. On ne trouve pas de signes d'acidose. Le métabolisme est abaissé (— 28).

Enfin l'examen montre des signes très nets d'infantilisme régressif, qui seraient apparus bien avant la pigmentation et les signes cardiaques.

Les aisselles sont glabres, les poils pubiens très rares, les testicules atrophiés et indolents à la pression. La frigidité totale, aurait précédé tous ces symptômes et remonterait, aux dires du malade, à plus de deux années.

Le 28 Mai, le malade, convoqué en vue d'un examen électro-cardiographique, ne peut quitter son lit. Malgré l'ouabaine, la dyspnée s'aggrave avec les œdèmes. Le traitement thyroïdien (0,10 par jour) reste sans effet.

Le 2 Juin, le malade meurt subitement au cours d'une syncope.

Au Total, on se trouve en présence d'un syndrome comportant trois éléments :

— Une insuffisance cardiaque grave, d'apparence primitive, d'emblée irréductible et rapidement mortelle.

— Une hépatite chronique anascitique, avec circulation collatérale, grosse rate et pigmentation cutanée sans diabète.

— Un infantilisme régressif, avec atrophie testiculaire et perte des caractères sexuels secondaires.

Il est difficile de préciser la filiation de ces divers éléments et leur ordre chronologique. Il semble toutefois que les signes d'infantilisme régressif aient été les premiers en date et aient précédé de plusieurs mois l'apparition de la pigmentation et de l'hépatomégalie.

S'agit-il de coïncidences ?

La parenté évidente des observations précédentes relatant la juxtaposition de trois phénomènes cliniques :

- Insuffisance cardiaque grave,
- Cirrhose bronzée,
- Insuffisances endocriniennes multiples,

ne laisse pas d'être assez impressionnante.

Cependant, l'hésitation est permise devant la nouveauté de ces descriptions.

Plusieurs hypothèses s'offrent à l'esprit et méritent la discussion :

1^o La plus simple est de songer à des erreurs d'interprétation. N'a-t-on pas affirmé hâtivement la cirrhose pigmentaire, alors qu'il s'agissait de cirrhose hypertrophique compliquée de défaillance cardiaque banale ?

Les troubles circulatoires étant prédominants, ne peut-on pas adopter l'hypothèse de symphyse péricardique, avec retentissement hépatique et cyanose, phénomènes habituels en ce genre d'affection ?

Les altérations endocriniennes étant au premier plan, n'a-t-on pas interprété de façon erronée un tableau d'insuffisance surrénale, à vrai dire atypique, tel que M. Sergent et ses collaborateurs en ont donné d'intéressantes descriptions ?

Ces questions légitimes recevront plus loin des réponses plus complètes ; mais, dès à présent, nous pouvons affirmer que les cas précités se présentaient bien, cliniquement et *anatomiquement*, comme des cirrhoses pigmentaires.

2^o On peut se demander également si l'on ne se trouve pas ici en face de faits isolés, tels que la nature se complaît parfois à en réaliser en matière de pathologie.

Les mots de coïncidences, de curiosités, viennent vite aux lèvres en présence de ces quelques cas privilégiés. Et cela, parce que les liens subtils unissant les phénomènes constatés ne s'imposent pas d'emblée, ou parce que l'explication donnée appelle, après réflexion, bien des réserves, du fait des incertitudes qu'elle comporte.

Les observations que nous avons pu recueillir nous contraignent à penser que l'association morbide considérée réalise un groupe bien défini, dans lequel interviennent glandes endocrines, foie, appareil circulatoire.

24 LE SYNDROME ENDOCRINO-HÉPATO-MYOCARDIQUE

Il n'est, pour s'en assurer, qu'à lire les lignes qui suivent :

OBSERVATION IV. (MM. A. CLERC, M. BASCOURRET et R. ANDRÉ).

Il s'agit d'un homme de trente-six ans, chauffeur d'auto, entré à la Pitié, salle Rabelais, le 8 Octobre 1934, pour troubles digestifs avec amaigrissement et gêne respiratoire. L'interrogatoire apprend que, depuis quelques mois, s'est développé un ballonnement abdominal avec sensation de distension douloureuse passagère à ce niveau, surtout après les repas et lors des inspirations profondes. Le poids du corps a diminué, les forces ont décliné, en même temps qu'une dyspnée d'effort s'accroissait progressivement. Le sujet s'explique mal sur son histoire passée, mais il apparaît que, déjà au début de 1934, un œdème des deux jambes l'a empêché de continuer son travail et motivé l'institution temporaire du régime lacto-végétarien. En outre, *il aurait toujours eu la peau brune, lui, ainsi que l'un de ses frères*. Ce sont les seuls antécédents sur lesquels il ait attiré notre attention ; dans tous les cas, aucun stigmate d'alcoolisme n'était décelable.

État en Octobre 1934.

Il s'agit d'un sujet de taille moyenne, plutôt chétif, mais ne présentant pas de faciès infantile, ni aucune anomalie importante des téguments. Ceux-ci, toutefois, frappent d'emblée par leur coloration foncée. Le visage, principalement, présente une teinte brune, par place presque mine de plomb, principalement dans la région frontale, ce qui contraste avec la cyanose des lèvres et des oreilles. La mélanodermie est, d'ailleurs, généralisée, bien qu'elle soit plus marquée dans certaines régions (cou, mains, avant-bras, racines des cuisses et organes génitaux). En revanche, on ne note aucune tache sur la muqueuse buccale, spécialement à la face interne des joues.

L'abdomen, assez volumineux, contraste avec l'amaigrissement des membres et du thorax. Sur la paroi, aucune circulation collatérale ne se dessine. Mais il existe une voussure nette de l'hypocondre droit, correspondant à un foie très augmenté de volume : la limite supérieure de ce dernier est décelable dans le 4^e espace intercostal droit ; quand au bord inférieur, dont la partie droite descend au voisinage de la crête iliaque, il remonte vers le creux épigastrique pour disparaître sous le rebord costal gauche. La surface de l'organe est dure, et lisse. La pression forte est douloureuse et détermine un reflux jugulaire accentué. Quant à la rate, elle n'est palpable que dans les inspirations profondes. Ajoutons qu'il existe un météorisme abdominal généralisé, sans qu'on puisse affirmer l'existence d'un épanchement ascitique.

En même temps, les *troubles cardio-vasculaires* attirent l'attention. La

dyspnée est évidente, avec cyanose et battements violents des jugulaires. Le cœur est gros et sa pointe rejetée un peu en dehors du mamelon est nettement mobile et il n'y a pas de zone de rétraction systolique. L'auscultation ne montre ni arythmie, ni bruit de souffle ; il existe, par contre, un bruit de galop présystolique des plus nets.

Le pouls est peu accéléré (80 à 90) et la tension artérielle est de 12 — 9 (appareil Vaquez-Laubry). Il n'y a pas d'œdème, bien que les urines soient peu abondantes (500 à 800 grammes en 24 heures) ; on n'y trouve ni sucre.

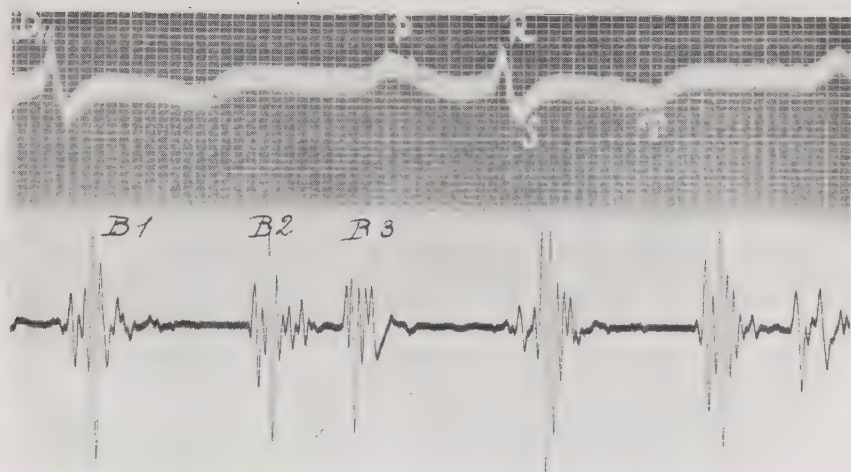


FIG. 2
PHONOCARDIOGRAMME (Obs. IV). — BRUIT DE GALOP.

ni albumine, ni pigments biliaires vrais, malgré une teinte subictérique des conjonctives.

L'auscultation des poumons révèle seulement quelques râles aux deux bases, avec submatité ; cependant, plusieurs ponctions exploratrices restèrent blanches.

Nous avons déjà signalé plus haut la pigmentation des organes génitaux ; mais, fait important, la verge est de faibles dimensions, les testicules mous et de petit volume ; les poils pubiens et axillaires sont rares, mais la voix est normale et là se bornent les troubles trophiques. Le malade, nous le répétons, est peu explicite sur son histoire passée. Il nous apprend toutefois que, marié mais sans enfant, sa puissance génitale n'a jamais été grande et a subi, ces dernières années, une diminution ayant, il y a dix-huit mois, abouti à l'impuissance complète.

Examens complémentaires.

a) Examen du sang :

Les réactions de Bordet-Wassermann, de Hecht et de Kahn sont demeurées négatives.

La numération des éléments a donné les renseignements suivants (9 Octobre 1934) :

— Globules rouges	: 3.340.000
— Globules blancs	: 4.000
— Hémoglobine	: 65 % (Gowers).
— Polynucléaires neutrophiles	: 54
— Polynucléaires éosinophiles	: 1
— Monocytes	: 14
— Grands mononucléaires	: 16
— Moyens et petits lymphocytes	: 15
	100

Résistance globulaire : normale (hém. déplasmatisées).

Pigments biliaires (Méthode de Fauchet) : 1/40.000.

b) Examen chimique :

— Glycémie à jeun	1 gr. 28
— Soufre total (par litre de sérum)	0,052
— Soufre oxydé	0,040
$\frac{S.O.}{S.T.}$ normale : 50 à 70 %	77 %

c) Examen du cœur :

La radiographie du thorax (19 Octobre) montre une surélévation des deux coupoles diaphragmatiques : ombres hilaires denses des deux côtés ; sommets pulmonaires normaux. Cœur gros et étalé ; sur un orthodiagramme du 17 Octobre, pratiqué par M. Frain, radiologiste du service, se montre une dilatation totale du cœur, avec prédominance au niveau des cavités droites, mais sans que les divers diamètres soient véritablement considérables.

Les phono-cardiogrammes, recueillis à plusieurs reprises par M. Duchosal et M. Zadoc-Kahn, ont confirmé l'existence d'un bruit de galop pré-systolique.

Les électrocardiogrammes, assez nombreux et en série, ont tous montré les modifications suivantes : battements réguliers (80 à la minute) ; diminution accentuée du voltage dans toutes les dérivations avec allongement de l'espace auriculo-ventriculaire. P.R. = O''19.

— En D1 : accentuation du P. crochetage et élargissement de Q.R.S. T. aplati et inversé.

— En D2 : accentuation de P., élargissement de Q.R.S. T. aplati et inversé.

— En D3 : aplatissement des tracés avec tendance à la prédominance droite.

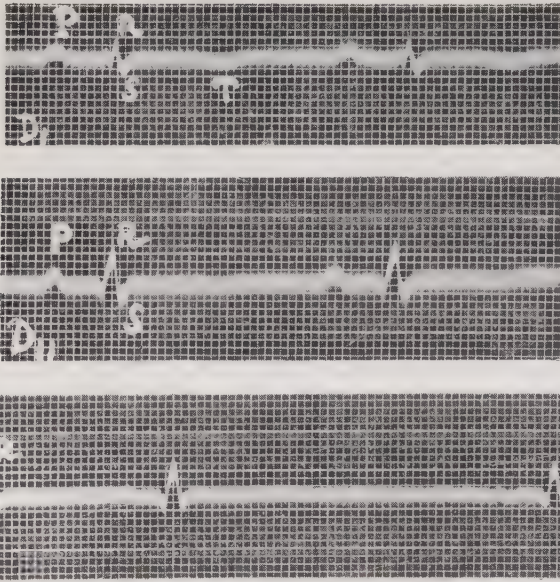


FIG. 3.

ÉLECTROCARDIOGRAMME (Obs. IV).

Marche ultérieure de la maladie.

Pendant son séjour à l'hôpital, le malade fut soumis alternativement aux traitements suivants :

- a) Injection intraveineuse d'Ouabaine et de Digitalis lanata. Digitaline *per os*.
- b) Théobromine.
- c) Extrait hépatique injectable, et extraits pluri-glandulaires *per os*.

Il y a eu, en outre, un épisode fébrile durant dix jours environ, coïncidant avec des douleurs articulaires erratiques (genou, cou de pied, coxo-

fémorales) qui ne furent pas sensiblement influencées par le salicylate de soude (8 grammes par jour).

D'une façon générale, assez rapidement les phénomènes cardiaques s'amendèrent, la cyanose diminua d'intensité, la diurèse se rétablit ; en même temps, la dilatation du cœur s'atténuait et le bruit de galop tendait à disparaître ; mais l'hypotension, par contre, persistait (Max. : 12, Min. : 8 à 7) ; le foie lui-même devenait moins volumineux. L'état des forces était meilleur, malgré que le poids du corps fut tombé de 67 à 55 kilogrammes, sans que l'état sexuel ait changé. Aussi le malade demanda-t-il à quitter l'hôpital le 4 Février 1935.

Nous le revîmes, depuis, à plusieurs reprises et pour la dernière fois le 15 Juin 1935. A ce moment, la pigmentation était aussi marquée ; le foie gros, dur et saillant. Il n'y avait presque plus de dyspnée ni de cyanose, le bruit de galop était moins distinct ; mais, sur les électrocardiogrammes, malgré une élévation du voltage, les complexes restaient diminués de hauteur et les anomalies persistaient. Toutefois le malade a pu reprendre, il y a quelques jours, son travail.

Dans cette observation, se retrouvent encore, chez un homme jeune, la cirrhose avec pigmentation cutanée sans diabète, les déficiences endocriniennes (surtout génitale) et la déchéance myocardique. Mais ici, malgré l'allure aiguë de la défaillance cardiaque, malgré la persistance d'anomalies électrocardiographiques laissant supposer une profonde atteinte de la fibre myocardique, le malade a pu reprendre des occupations. Les phénomènes évoluent avec une lenteur relative.

Plus lente encore est la succession des faits dans l'observation qu'on va lire, puisque le malade est suivi depuis 1928.

OBSERVATION V. (Malade suivi avec M. DONZELOT).

M. Lech..., mécanicien, vu en Avril 1935, est suivi pour des troubles cardio-hépatiques graves depuis plus de six ans.

C'est en Septembre 1928 — il était alors âgé de 39 ans — que l'apparition d'une dyspnée d'effort, d'un œdème important des membres inférieurs, de subictère avec cyanose, d'oligurie, signalent une brusque défaillance cardiaque.

Un amaigrissement lentement progressif, avec diminution des forces, avait seul précédé ces premiers phénomènes.

Quelques jours de repos et de traitement toni-cardiaque ont raison de l'œdème ainsi que de la cyanose. La diurèse redevient normale.

Mais persistent un léger degré de dyspnée d'effort et des tendances lipothymiques.

Après des alternatives d'amélioration et d'aggravation, le malade est

hospitalisé une première fois à la Pitié, en Mars 1929 (service du Professeur Vaquez).

L'œdème des membres inférieurs est alors considérable, l'infiltration remonte à mi-jambes. On note la cyanose du visage et des mains, le subictère conjonctival, l'amaigrissement marqué. Le foie est gros, débordant le rebord costal de quatre travers de doigt, non douloureux à la pression, sans splénomégalie, mais avec un certain degré d'ascite et d'infiltration scrotale.

L'examen cardio-vasculaire révèle alors une bradycardie à 40 par minute, un pouls ralenti mais régulier ; à l'auscultation de région apexienne, des bruits sourds, lointains, surajoutés : probablement des « systoles en écho » de Huchard.

Pas de souffle orificiel, ni de bruits de galop.

On note en outre un battement et une distension visibles des jugulaires, plus marqués à droite qu'à gauche, symptôme retrouvé identique aujourd'hui.

La tension artérielle, prise régulièrement, oscille de 10 $\frac{1}{2}$ à 11 $\frac{1}{2}$ pour la Maxima, et de 6 à 7 $\frac{1}{2}$ pour la Minima, le pouls demeurant lent, entre 40 et 45.

Le traitement toni-cardiaque et diurétique fait passer la diurèse de 1 litre 500 à 4 litres 350, et le malade sort de l'hôpital très amélioré, le 10 Mars 1929.

Il y fait, dans la suite, deux nouveaux séjours, l'un du 12 Avril au 7 Mai 1929, motivé par une reprise des œdèmes qui sont évacués par le Neptal. L'autre du 25 Mai au 25 Juin 1931, motivé essentiellement par des troubles digestifs, une diarrhée abondante avec fatigue générale, amaigrissement, augmentation du volume de l'abdomen.

On observe, à cette époque (Juin 1931) le teint bistré plus que subictérique, la distension pulsatile des jugulaires, une ascite libre avec hypertrophie hépatique (foie glaçon). Le pouls bat alors à 42. La tension artérielle est à : Max. : 11, Min. : 7.

Depuis lors, se soumettant de temps à autre à l'action de la théobromine, le malade ne s'est plus trouvé arrêté. Il se plaint néanmoins, à l'heure actuelle (Avril 1935) :

- de dyspnée à la montée de l'escalier et à l'effort,
- de gêne dans la flexion du tronc,
- de pesanteur dans l'hypocondre droit, et de crises douloureuses, en barre, dans la région épigastrique, alternant avec une sensation de ballonnement dans le ventre.

Ce qui frappe d'emblée, chez ce malade, c'est l'aspect des téguments. Il est uniformément pigmenté, bistré, vieux bronze, les paumes des mains restant néanmoins plus claires. Un léger subictère s'associe à cette mélanodermie et, par moments, on observe une cyanose plus marquée des lèvres et des pommettes.

Fait remarquable, la peau est sèche, ichtyosique, avec une tendance à desquamer, particulièrement aux membres inférieurs.

Le membre inférieur droit est frappé par une dilatation variqueuse accentuée qui s'est déjà ulcérée une ou deux fois, provoquant d'abondantes hémorragies. On note encore, chez ce malade, la disparition complète des poils axillaires et pubiens, leur chute progressive s'étant effectuée entre 1928 et 1931. Cependant, les cheveux noirs sont restés intacts.

Les testicules sont trouvés atrophiés, très petits, mous, peu sensibles, et depuis plus de 4 ans le malade n'éprouve plus de désirs sexuels.

A l'examen, l'abdomen est ballonné, sans forte circulation collatérale, sans ascite.

Le foie est énorme, descendant au-dessous d'une horizontale passant par l'ombilic. Son bord inférieur est dur, aisément palpable, régulier, indolent. Le lobe gauche du foie hypertrophié gêne pour apprécier l'état de la rate. Celle-ci est percutable sur deux travers de doigt.

L'appétit est conservé, les selles sont régulières ; mais le malade attire l'attention sur ce fait que les sauces, les œufs, les graisses sont par lui mal supportés.

L'examen de l'appareil cardio-vasculaire montre un cœur dont la pointe bat dans le 5^e espace, dont le rythme lent est perçu au poulx et à la palpation précordiale.

Les bruits, un peu sourds, sont entendus 44 fois à la minute. Il semble qu'on perçoive des systoles en écho.

L'examen des jugulaires, en particulier à droite, rend compte de pulsations ; les unes amples, synchrones aux systoles ventriculaires ; les autres pendant la diastole. (Ces pulsations de la jugulaire sont, avec les pulsations radiales, dans la proportion de 2 pour 1, plus rarement de 3 pour 1).

La tension artérielle est à : Max. : 12, Min. : 8.

Il persiste un peu d'œdème des membres inférieurs.

Le malade, qui tousse un peu chaque hiver, présente à l'auscultation pulmonaire quelques râles sibilants.

Les deux bases sont mates, mais surtout à gauche.

L'examen radioscopique révèle que cette matité n'est pas due à un épanchement, mais bien à l'hypertrophie cardiaque.

Par ailleurs, on note que les pupilles réagissent bien à la lumière, que les réflexes rotuliens sont diminués, mais les achilléens normaux. Pas de signe de Babinski.

Rien ne permet de suspecter l'éthylisme. Le sujet se dit sobre, présente un sommeil calme ; pas de tremblement ni de pituités matinales.

Rien ne permet de suspecter la syphilis. Marié, père d'un enfant âgé de 17 ans, le malade présente un Wassermann négatif ; sa femme n'a pas eu de fausse couche.

Il a fait la guerre dans des conditions normales et ne présente pas d'antécédents infectieux dignes d'être notés (ni Rhumatisme articulaire, ni Scarlatine, ni Fièvre typhoïde).

Fait important : depuis le début de la maladie, on n'a jamais observé de glycosurie.

L'albuminurie n'a été notée qu'une fois, en 1929.

Revu en Juillet 1935, le malade se dit amélioré, quoiqu'encore dyspnéique. Le teint reste foncé, on ne note plus de cyanose. L'état général reste, malgré tout, précaire.

Examens complémentaires.

— Examen des urines, 21 Juillet 1935 :

— Urée	: 20 gr. par litre
— Azote total	: 10 gr. 58 par litre
— Chlorures (en NaCl)	: 10 gr. 64 par litre
— Glucose	: néant
— Albumine	: néant
— Pigments biliaires	: néant
— Urobiline	: présence.

— Examen du sang :

La réaction de Wassermann est restée négative.

— Glycémie (21 Juillet 1935)	: 1 gr. 11 $\frac{0}{100}$
— Urée sanguine	: 0 gr. 20 $\frac{0}{100}$

Examen du cœur :

Les radioscopies successives, avec orthodiagrammes montrent une augmentation modérée du volume du cœur.

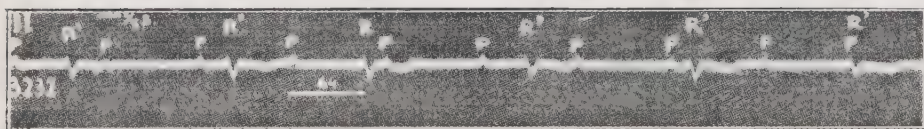


FIG. 4.

ÉLECTROCARDIOGRAMME (Obs. V). — DISSOCIATION AURICULO-VENTRICULAIRE.

La radiographie confirme ces données.

Les tracés électro-cardiographiques de ce malade, pris à différentes époques, ont servi à M. Géraudel pour défendre sa thèse de la « double commande » ¹.

Voici ce qu'en dit cet auteur : « J'ai enregistré, chez ce malade 13 tracés » à différentes époques. Tous sont des tracés de dissociation auriculo-

1. Archives des Maladies du Cœur, Juin 1932.

32 LE SYNDROME ENDOCRINO-HÉPATO-MYOCARDIQUE

» ventriculaire. J'en donne la liste, avec la date et le rapport des rythmes
» de l'oreillette (numérateur) et du ventricule (dénominateur) :

2959	:	2 Janvier 1929	=	$\frac{73}{38}$
3098	:	18 Mars	» =	$\frac{56}{40}$
3100	:	19 Mars	» =	$\frac{66}{42}$
3107	:	21 Mars	» =	$\frac{58}{41}$
3124	:	28 Mars	» =	$\frac{50}{33}$
3141	:	6 Avril	» =	$\frac{66}{70}$
3183	:	20 Avril	» =	$\frac{72}{41}$
3232	:	3 Mai	» =	$\frac{75}{42}$
3348	:	28 Juin	» =	$\frac{60}{35}$
4101	:	18 Juillet 1930	=	$\frac{54}{36}$
4359	:	22 Nov. 1930	=	$\frac{64}{38}$
4811	:	1 ^{er} Juin 1931	=	$\frac{62}{40}$
4952	:	10 Juin	» =	$\frac{48}{42}$

« Un seul tracé, le 3232 comporte une capture par P.R. de 64 centièmes
» de seconde. Pratiquement, on peut dire que la rareté de la capture équi-
» vaut à son absence. Mais sa présence, même exceptionnelle, et qu'il faut
» rechercher de parti pris, est d'un intérêt théorique évident. Le tracé
» 3232, avec son rapport $\frac{75}{42}$ a l'aspect du bloc total ; la capture montre qu'il
» s'agit bien de commande $\frac{P}{R}$. Tous les tracés de L... sont de la même famille.

» Selon le hasard des variations de l'oreillette ou du ventricule, tantôt la
 » discordance est proche de $1/1$, tantôt de $2/1$. Le tracé 3141, de rapport $\frac{66}{70}$
 » est voisin de $1/1$, avec basse fréquence auriculaire. Le tracé 4952, de
 » rapport $\frac{48}{42}$ est voisin également de $1/1$, mais avec basse fréquence ven-
 » triculaire. Tous les deux sont du type dissociation par interférence. Le

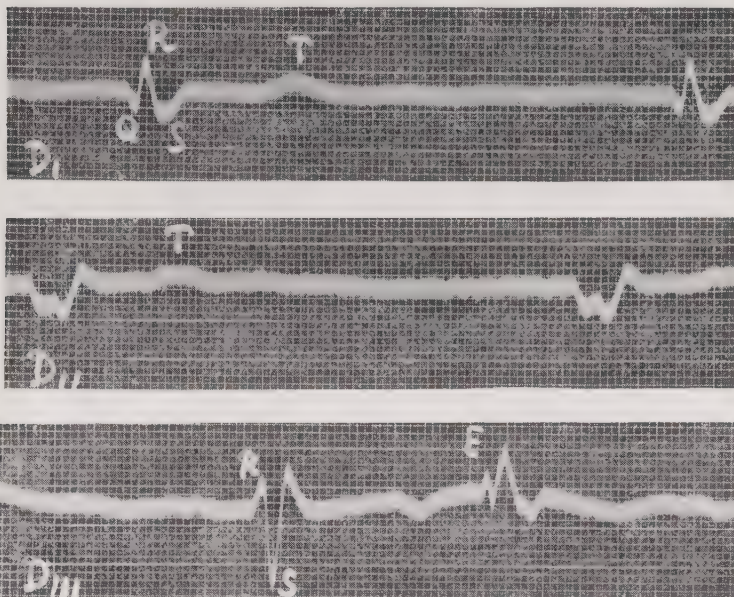


FIG. 5.

Remarquer l'altération des complexes, T aplati, P invisible.

» tracé 3232, de rapport $\frac{75}{42}$ est voisin de $2/1$ et serait considéré comme
 » un tracé de block. Il est beaucoup plus satisfaisant de le ranger, comme
 » les tracés voisins, dans le type par interférence ».

Un fait remarquable est l'aplatissement progressif visible des complexes, au point que P et T deviennent difficilement visibles et que la dissociation auriculo-ventriculaire ne peut plus être affirmée au vu des derniers tracés.

Le malade, quoique fatigué, rapidement essoufflé, refuse de se laisser hospitaliser.

Voici donc un homme de 39 ans, chez lequel se déclanchent des phénomènes d'insuffisance cardiaque aiguë, à répétitions, sur un fond de block auriculo-ventriculaire.

Rien n'explique de tels accidents.

Mais on voit se préciser des symptômes qui révèlent l'Hémochromatose : le teint bistré mêlé de cyanose, teinté de subictère, l'énorme hypertrophie hépatique. Et le malade de maigrir, de perdre ses forces. Sa tension artérielle ne dépasse guère celle d'un Addisonien.

Autres phénomènes : les poils ont disparu, les testicules se sont atrophiés, l'instinct génésique est aboli. Les faits réalisant le syndrome Endocrino-Hépatomyocardique se trouvent combinés. Il n'y manque ni le gros cœur, ni le bas voltage électro-cardiographique, associé à la déformation plus ou moins accentuée des complexes. Seul le diabète, absent durant toute l'évolution du syndrome, peut se défendre d'être en cause dans le déficit cardiaque.

Mais, il est des cas, au contraire, dans lesquels le Diabète semble prendre le pas sur les autres éléments du syndrome. Devant un tableau de cachexie acidosique progressive, l'initiative d'un traitement insulinaire s'impose à l'esprit. Toutefois, cette thérapeutique n'est pas, comme nous le verrons, exempte de difficultés ; car les réactions d'hypoglycémie sont fréquentes en matière de cirrhoses bronzées.

C'est ce qu'exprime clairement l'observation suivante. On peut, en la lisant, suivre au jour le jour les aléas du traitement insulinaire. On peut y voir exprimés les dangers de phénomènes asystoliques au décours d'une histoire typique d'hémochromatose.

OBSERVATION VI. (Malade du service de M. HARVIER).

M. D., âgé de 37 ans, employé de chemin de fer, entre à l'hôpital, le 13 Mai 1932, pour fatigue générale et anorexie de plus en plus marquées, pour point de côté survenu depuis quelques jours au niveau de la base gauche, s'accompagnant d'un peu de toux.

Antécédents.

Le malade est ancien blessé de guerre, réformé à 35 % pour double fracture de la cuisse gauche, avec inclusion d'éclats d'obus dans les parties molles (en 1917).

En 1928, la suppuration de la blessure a nécessité l'extraction des éclats, suivie de 2 mois de plâtre.

A cette époque, le malade constate la *disparition progressive de son système*

pileux, ainsi que l'*atrophie de ses organes génitaux*. Cette même année, le sujet est hospitalisé 17 jours à l'hôpital Beaujon (service du Professeur Achard), pour hépatomégalie et ictère.

Il semble que l'on ait fait des épreuves de glycosurie provoquée : on ne note alors *aucun signe de diabète*.

Depuis cette époque, le malade a suivi pendant deux ans un régime végétarien, puis a repris un régime alimentaire normal dans lequel la charcuterie prenait la plus grande place.

Depuis 1931, polyphagie et polydypsie apparaissent, favorisant des habitudes d'éthylisme datant de la guerre.

Examen.

C'est un malade très amaigri : il aurait perdu 6 kilogr. depuis 3 semaines, après un amaigrissement déjà notable.

Il présente un *teint tout à fait particulier* : au niveau du visage, mélange de cyanose et de pigmentation, varicosités aux pommettes, pigmentation particulièrement marquée dans la région de la nuque.

Au niveau du corps, le ventre reste pâle, mais les régions génitale et anale sont hyperpigmentées.

Aux membres supérieurs, on observe une cyanose fortement marquée des mains et des ongles.

Aux membres inférieurs, des marbrures remontent de l'extrémité jusqu'à la racine des membres ; on note la cyanose et le refroidissement des pieds.

On peut relever, en outre, la présence de taches pigmentaires au niveau des conjonctives, de la face interne de la joue droite, au niveau du voile, au bord interne de la lèvre inférieure. Le malade se plaint, depuis plusieurs semaines, d'une *frilosité* particulière. On constate chez lui une disparition complète des poils *axillaires et sus-pubiens*, l'atrophie et la pigmentation anormale du scrotum. Les testicules sont petits, du volume d'une fève ; ils sont mous, le droit est insensible. Les rapports sont ralentis depuis plusieurs mois.

Les troubles digestifs que présente ce malade sont modérés. Il se plaint seulement d'anorexie et de constipation opiniâtre. Mais le foie est trouvé considérablement augmenté de volume.

Il s'agit d'une *hépatomégalie* globale. Le foie mesure 23 cm. sur la ligne mamelonnaire droite, 21 cm. sur la ligne ombilicale, 17 cm. sur la ligne mamelonnaire gauche. Le développement du lobe gauche est tel que la rate ne peut être appréciée. Ce foie est dur, sa surface est finement granitée. Le bord inférieur en est dur, tranchant, surtout au niveau du lobe gauche.

Par ailleurs, il n'existe pas de signes d'hypertension portale : on ne note pas de circulation veineuse collatérale, pas d'ascite, pas d'hémorroïdes. La langue est sèche, rouge, décapillée. L'appareil respiratoire apparaît sain. Cependant le malade accuse une certaine gêne respiratoire ; le rythme respiratoire est rapide (28 respirations par minute).

36 LE SYNDROME ENDOCRINO-HÉPATO-MYOCARDIQUE

Le cœur est régulier, non assourdi. Le pouls, rapide, bat à 104 à la minute. La tension artérielle est de : Max. : 12 $\frac{1}{2}$, Min. : 7 $\frac{1}{2}$.

Le système nerveux n'est pas touché ; les réflexes sont normaux.

Pas de signe d'Argyll-Robertson. Pas de syphilis avouée ou décelable.

L'analyse des urines révèle un *diabète acidotique* : présence de sucre et de corps cétoniques dans les urines, mais absence d'albumine.

Mise en œuvre du Traitement et Évolution.

13 Mai 1932.

En raison de la dyspnée, de la cyanose, de l'acidose, on prescrit :

11 h. 30 : 40 unités d'insuline.

La dyspnée paraît moindre, la cyanose ne persiste qu'aux extrémités.

15 h. : Persistance de la glycosurie et de l'acétonurie.

Injection de 20 unités d'insuline.

17 h. : Même dose.

14 Mai 1932.

Disparition de la cyanose.

Respiration : 20. Pouls : 80.

Tension artérielle : Max. : 11. Min. : 7.

Injection d'insuline : 60 unités le matin.

60 unités le soir.

Une heure après la 2^e injection, coma, dont le malade sort après injection de 250 cc. de sérum glucosé isotonique.

15 Mai 1932.

Pouls : 92.

Respiration : 20.

Injections d'insuline : 120 unités, en 4 injections espacées.

A 1 h. 30 du matin, vertige, perte de connaissance.

Sirop de sucre et solucamphre ramènent la connaissance.

16 Mai 1932.

Cyanose et agitation.

Pouls : 124.

Respiration : 36.

Tension artérielle : Max. : 7. Min. : ? . Cœur régulier.

Disparition de l'acidose ; on prescrit de l'extrait surrénal et on cesse l'insuline.

17 Mai 1932.

Même aspect cyanique que le premier jour. Pigmentation plus marquée.

Pouls : 92.

Respiration : 28.

Tension artérielle : Max. : 9 $\frac{1}{2}$. Min. : 7.

Présence de sucre et de corps cétoniques dans les urines.

Glycémie : 4 gr. 73 %

Azotémie : 0 gr. 65 %.

On prescrit : injections d'insuline, 40 unités en deux fois. Chaque injection suivie d'un verre de lait sucré. Pas d'incident.

18 Mai 1932.

Pouls : 92.

Respiration : 20.

Tension artérielle : Max. : 10, Min. : 7 $\frac{1}{2}$.

Présence de sucre et de corps cétoniques dans les urines.

On prescrit : injections d'insuline, 80 unités en deux fois.

Accident d'hypoglycémie 3 heures après la 2^e injection.

On injecte 200 cc. de sérum glucosé isotonique intraveineux.

19 Mai 1932.

Pouls : 84.

Respiration : 32.

Tension artérielle : Max. : 9, Min. : 6.

Même traitement.

20 Mai 1932.

Le malade a présenté, la veille, 2 heures après l'injection du soir, un incident syncopal calmé par 100 cc. de sérum glucosé isotonique sous-cutané.

Au moment de l'accident hypoglycémique : glycémie : 0 gr. 62 ‰.

Les 80 unités d'insuline sont alors administrées en 4 fois.

Un incident léger, 2 heures après la dernière piqûre, et arrêté par du sirop de sucre.

L'examen du malade ne montre pas de signe nouveau, à part une accentuation de la pigmentation.

22 Mai 1932.

9 h. : Glycémie : 3 gr. 79 ‰. Insuline : 20 unités.

11 h. $\frac{1}{2}$: Glycémie : 2 gr. 76 ‰. Insuline : 20 unités.

18 h. : Insuline : 20 unités. Vertige, tendance lipothymique. Glycémie : 0 gr. 56 ‰.

Administration de 60 gr. de sérum glucosé intraveineux.

38 LE SYNDROME ENDOCRINO-HÉPATO-MYOCARDIQUE

23 Mai 1932.

Injection d'insuline : 60 unités.

Régime : lait : 1 litre 500.

potage.

pommes de terre : 200 gr.

légumes verts : 500 gr.

26 Mai 1932.

Insuline : 60 unités en 2 fois.

31 Mai 1932.

Même traitement, sans incident.

Même régime, plus 100 gr. de viande.

6 Juin 1932.

Glycosurie : 6 gr. 85 ‰.

10 gr. 27 par 24 heures.

Acidose : néant.

Glycémie : 3 gr. 15 ‰.

9 Juin 1932.

Tension artérielle : Max. : 11 $\frac{1}{2}$, Min. : 8.

Le malade sort le 12 Juin 1932.

Deuxième séjour à l'hôpital le 17 Octobre 1932.

Sorti de l'hôpital en Juin, le malade y rentre à nouveau en Octobre pour l'établissement d'un régime.

Entre ces deux dates, il a suivi la diététique indiquée et a reçu quotidiennement 60 unités d'insuline.

Au début de Juillet, le médecin traitant a noté de l'œdème des membres inférieurs, un certain degré d'ascite, tandis que le malade souffre de douleurs abdominales.

On prescrit alors 40 unités d'insuline, 6 morceaux de sucre par jour, en plus du régime indiqué, et cinq gouttes de digitaline par jour pendant quinze jours.

L'œdème disparaît dans les derniers jours de Septembre, d'où chute de poids de 57 kilogr. à 49 kilogr.

Examen du malade.

Pas de modifications sensibles.

Foie toujours très hypertrophié : 21 cm. sur la ligne mamelonnaire droite ; 20 cm. sur la ligne médiane ; 17 cm. sur la ligne mamelonnaire gauche.

Pas d'ascite ni de circulation collatérale.

Tension artérielle : Max. : 10 $\frac{1}{2}$, Min. : 6 $\frac{1}{2}$.

Urines : Présence de sucre et de corps cétoniques.

20 Octobre 1932.

Glycosurie : 77 gr. 30 ‰.

118 gr. par 24 heures.

Glycémie : 4 gr. 27 ‰.

Réaction de Gerhardt : légèrement positive.

On prescrit : injections d'insuline, 60 unités en 2 fois.

Régime : lait : 1 litre.

pommes de terre : 250 gr.

beurre : 50 gr.

légumes verts : 250 gr.

23 Octobre 1932.

Petits incidents nocturnes : malaise, transpiration.

Glycosurie : 31 gr. 8 ‰.

63 gr. 6 par 24 heures.

Même traitement.

24 Octobre 1932.

La glycosurie tombe à : 3 gr. 20 ‰.

7 gr. 20 par 24 heures.

25 Octobre 1932.

Sucre : néant.

Corps cétoniques : néant.

Le poids du malade s'est accru de 2 kilogr.

26 Octobre 1932.

On abaisse le taux d'insuline injectée à 40 unités.

Le malade quitte l'hôpital le 27 Octobre 1932.

Troisième séjour, du 15 Janvier au 21 Janvier 1933.

Pour des accidents d'hypoglycémie, provoqués par un jeûne excessif et des injections répétées de grosses doses d'insuline.

La tension artérielle est à : Max. : 10, Min. : 6.

Quatrième séjour, le 3 Février 1933.

Le malade entre à l'hôpital pour de l'œdème des membres inférieurs.

L'apparition de cet œdème date de la veille. Brusquement, les jambes ont pris un volume inquiétant.

A l'examen : on observe un véritable état d'Anasarque.

L'œdème infiltre les membres inférieurs, la paroi abdominale.

Les urines, claires, abondantes, contiennent du sucre, mais ne contiennent pas d'albumine ni de corps cétoniques.

L'examen du cœur permet de noter un *rythme à trois temps*.

Le pouls bat régulièrement à 80.

La tension artérielle est basse, à : Max. : 9, Min. : 6.

Le 6 Février : L'œdème a diminué.

Le pouls est régulier à 76.

Les urines sont toujours glycosuriques.

La glycémie est à 5 gr.⁰/100.

La Radioscopie du cœur montre une masse cardiaque très enfouie dans la coupole diaphragmatique, ne semblant pas notablement hypertrophiée.

Le malade sort de l'hôpital le 7 Février 1933.

Parti en Bretagne, il y est mort accidentellement.

En Résumé, un homme âgé de 37 ans, présente comme premiers symptômes de maladie des troubles endocriniens : disparition du système pileux, aplasie génitale. L'hépatomégalie et la pigmentation paraissent peu après. Le Diabète, signe ici dominant, est le dernier en date à se manifester. Des difficultés quotidiennes s'offrent au traitement insulinique, les doses doivent être très fractionnées.

Un œdème des membres inférieurs, à l'occasion d'un déplacement, est le premier signal de rupture d'équilibre circulatoire. Il disparaît sous l'action de la digitaline.

Mais il se signale de nouveau à l'attention quatre mois plus tard. On est alors frappé par l'effondrement tensionnel. (Max. : 9. Min. : 6) et le bruit de galop, sans très notable augmentation de la masse cardiaque.

Malheureusement, le malade n'a pu être suivi au delà de quelques jours.

Les faits qui viennent d'être cités chez des malades suivis dans des services différents, sans que des idées préconçues aient prêté à des interprétations hâtives, tendent à faire penser que l'association de perturbations circulatoires d'origine myocardique à l'Hémossidérose et à un dysfonctionnement endocrinien n'est pas exceptionnelle.

Pareil syndrome mérite une description d'ensemble. Cette description doit associer les données cliniques et anatomiques du problème pathogénique qui dès à présent se pose.

CHAPITRE II

APERÇUS ANATOMIQUES SUR LE SYNDROME ENDOCRINO - HÉPATO - MYOCARDIQUE

Il n'est pas d'entité morbide qui ne doive recevoir la consécration de l'étude anatomique.

Les observations qu'on a lues plus haut rapportent une image aussi fidèle que possible du syndrome endocrino-hépto-myocardique sur le terrain clinique.

Grâce à la collaboration de Jacques Delarue, nous pouvons apporter ici les données particulièrement intéressantes fournies par l'examen des viscères de deux des malades les plus typiques.

OBSERVATION I

L'autopsie confirme l'augmentation de volume considérable du *Foie*, d'une coloration brique, dur à la coupe, pesant 4 kil. 700. Histologiquement, le parenchyme présente des lésions de cirrhose annulaire. Des nodules de parenchyme, circonscrits par des anneaux scléreux, comportent pour la plupart d'importantes altérations dégénératives de type « atrophie jaune » subaiguë, mais comportent tous également une zone périphérique d'hyperplasie formée par de larges travées cellulaires hypertrophiées.

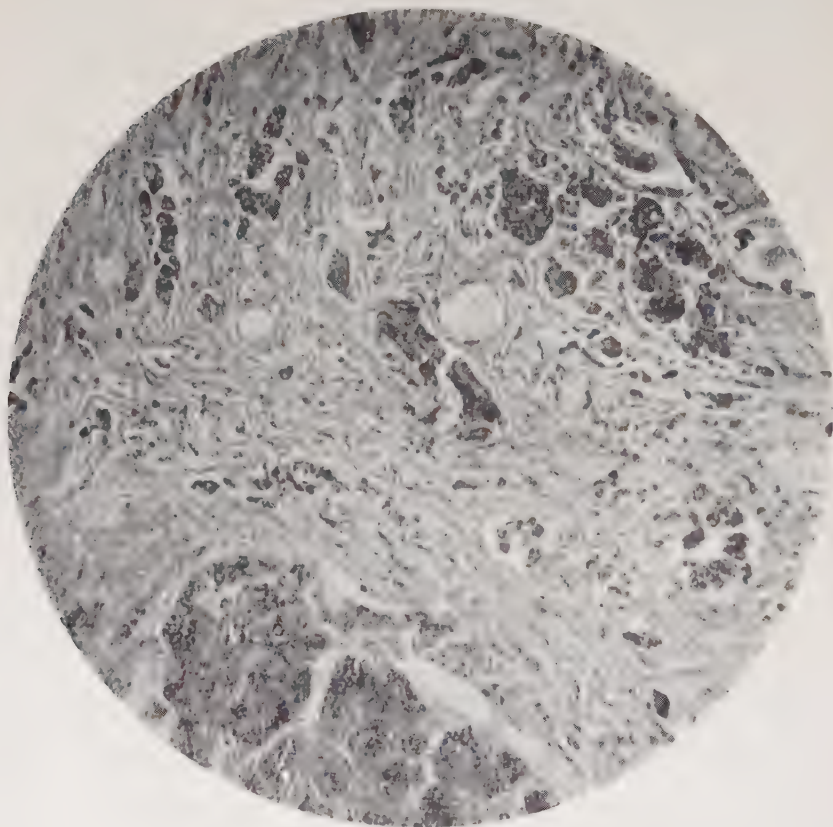
La sclérose est une sclérose active d'apparence, parsemée d'éléments cellulaires inflammatoires ; elle est très riche en pseudo-canalicules biliaires.

Il s'agit d'une Cirrhose pigmentaire.

Le pigment, dont la nature ferrugineuse s'affirmerait s'il en était besoin sur les coupes colorées par la méthode au bleu de Prusse que nous avons pratiquée, se trouve disposé avec la topographie habituellement rencontrée en pareil cas.

42 LE SYNDROME ENDOCRINO-HÉPATO-MYOCARDIQUE

On le trouve dans les cellules hépatiques sous forme de grains parfois très petits, disséminés dans le cytoplasme, ou sous forme de gros blocs semblant occuper toute l'aire de la cellule.



Cliché Institut Cancer Paris.

FIG. 6.

ASPECT DU FOIE (Obs. II). — FORT. GROSSISSEMENT (400 : 1).

Il s'observe en aussi grande abondance dans les travées hépatiques en hyperplasie que dans les travées normales et dans les régions atteintes de lésions dégénératives.

Au centre des îlots parenchymateux circonscrits par la sclérose, on trouve de volumineux amas pigmentaires libres en apparence.

Ce pigment se trouve en quantité plus abondante encore dans les cel-

lules de Küpffer qui en apparaissent littéralement bourrées. On le trouve aussi en grande quantité dans le tissu conjonctif péri-insulaire. Il y apparaît plus souvent inclus dans de volumineux macrophages. Les amas pigmentaires paraissent quelquefois libres dans les interstices des fibres collagènes. On les retrouve aussi (avec une remarquable prédilection) dans les cellules cubiques dont l'agencement réciproque forme les pseudo-canalicules biliaires, tandis que les canaux biliaires vrais, encore visibles dans ce parenchyme hépatique, en sont totalement dépourvus.

Tous les fragments prélevés en différentes régions du foie réalisent la même image.

Il convient de signaler que de volumineux amas d'hémosidérine se voient dans la capsule conjonctive de l'organe, d'ailleurs épaissie et lamellaire.

La *Rate*, assez volumineuse (poids 500 gr.) est avant tout le siège de phénomènes de stase.

Histologiquement, s'affirme la congestion veineuse : les sinus sont dilatés par du sang avec réaction hémolytique apparemment très faible. De place en place cependant, s'observent des îlots de macrophages bourrés d'hémosidérine.

Les éléments lymphoïdes sont normaux. En un point, s'observe une infiltration sidéro-calcaire de la paroi d'une artériole trabéculaire, réalisant un nodule de Gandy Gamma des plus typiques.

Il convient de noter également une légère hyperplasie trabéculaire et surtout capsulaire, résultat d'une péri-splénite dont on peut observer d'autres témoins histologiques.

Le *Cœur* apparaît gros (poids 620 gr.) ; le myocarde est flasque, de couleur jaunâtre. Pas de plaque d'athérome ni de lésion orificielle appréciable. A la coupe, la tranche du muscle cardiaque apparaît fortement pigmentée.

L'examen histologique du cœur a porté sur plusieurs fragments intéressant la paroi du ventricule gauche, la paroi de l'oreillette, la cloison auriculaire et le septum membraneux.

Le myocarde présente en tous les points un aspect identique. Il est le siège de lésions histologiques évidentes, absolument diffuses, qui sont de deux ordres : interstitielles et parenchymateuses.

Toutes les fibres musculaires, vues aussi bien en coupe longitudinale qu'en coupe transversale, apparaissent dissociées par une prolifération conjonctive, semblable à elle-même partout, formée de fibrilles conjonctives lâches et grêles et de quelques fibroblastes rares et disséminés.

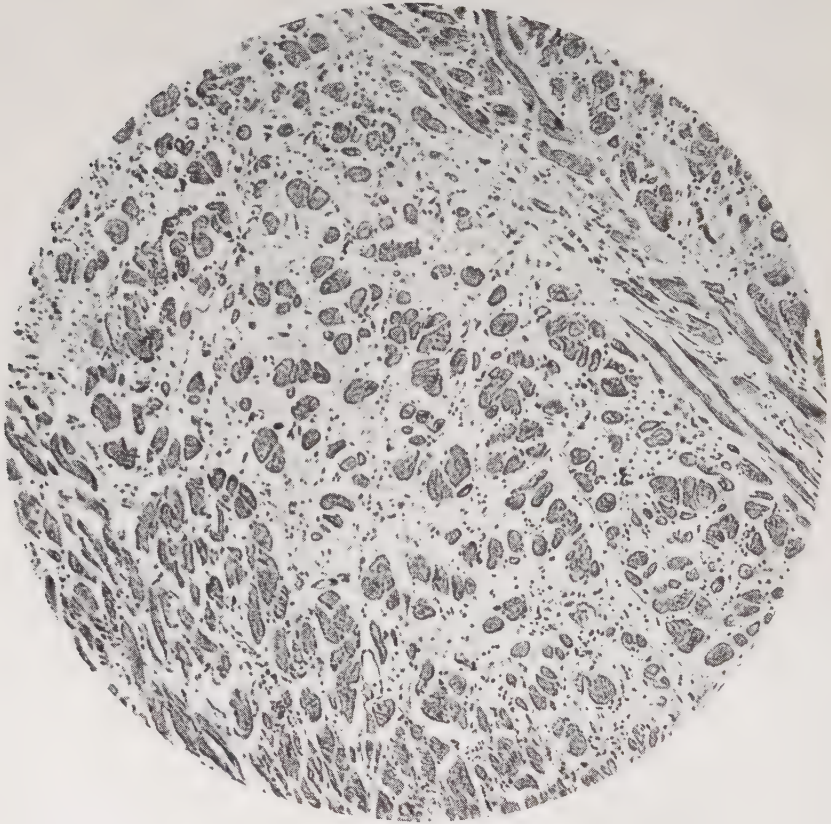
Cette prolifération conjonctive ne répond pas à l'aspect de la sclérose molle de Letalle. Elle ne peut non plus être considérée comme une sclérose cicatricielle diffuse, par exemple.

C'est un tissu conjonctif lâche et serré qui semble former tissu de remplacement, par atrophie des fibres musculaires.

Dans ce tissu lâche, s'observent des petits vaisseaux assez nombreux et de place en place, des histiocytes dans lesquels sont inclus quelques grains d'hémosidérine.

44 LE SYNDROME ENDOCRINO-HÉPATO-MYOCARDIQUE

Les fibres musculaires elles-mêmes présentent une structure à peu près normale ; mais, dès les colorations usuelles, on peut noter une infiltration pigmentaire importante de toutes les fibres. Les colorations par la méthode du bleu de Prusse permettent de l'étudier plus en détail.



Cliché Institut Cancer Paris.

FIG. 7.

ASPECT DU CŒUR (Obs. I). — FAIBLE GROSSISSEMENT (90 : 1).

Cette infiltration pigmentaire de la fibre musculaire est une infiltration sarcoplasmique, siégeant autour du noyau de la fibre ou remplissant des sortes de vacuoles creusées parmi les éléments de l'appareil myo-fibrillaire, dont la situation ne se trouve guère altérée de ce fait. Des coupes transversales aussi bien que longitudinales permettent de bien se rendre compte

de cette disposition. Généralement ramassée autour du noyau, l'infiltration pigmentaire forme quelquefois de véritables ponctuations occupant une surface assez large de la fibre musculaire.

Les coupes intéressant l'Épicarde montrent celui-ci intact et, dans la région immédiatement sous-épicaudique, une infiltration pigmentaire intra-cellulaire plus abondante que dans les régions profondes.

Certaines coupes ont intéressé les branches de l'artère coronaire gauche. Celles-ci se sont révélées intactes et dépourvues de dépôts hémossidériques.

Les *Poumons* sont d'aspect congestif sans lésion tuberculeuse macroscopiquement visible. Cependant, un fragment de parenchyme pulmonaire prélevé s'est montré, sur les coupes, profondément altéré par des lésions de tuberculose acineuse exsudative récente, dont les nodules sont disposés tout autour d'une autre formation nodulaire fibreuse pure.

Il convient de noter l'importance considérable, dans ce fragment de parenchyme, de dépôts « anthracosiques », siégeant, comme à l'habitude, dans les adventices des bronches et des artères, dans les septa inter-acineux et même dans les cloisons inter-alvéolaires.

Les *Surrénales* présentent des altérations de divers ordres.

Elles sont, tout d'abord, considérablement atrophiées, ainsi que l'avait montré le seul examen macroscopique.

Cette atrophie porte à la fois sur la médullaire et sur la corticale où elle est beaucoup plus frappante encore.

En certains points, il n'est qu'une mince bande de tissu surrénalien séparant la capsule conjonctive d'enveloppe de la veine centrale, tandis qu'en d'autres endroits l'épaisseur de la corticale paraît à peu près normale et présente même des petits adénomes circonscrits.

Quelles que soient ces modifications quantitatives, l'agencement des éléments qui constituent la corticale est partout de type normal et l'on observe la superposition des zones habituelles : glomérulaire, fasciculée, réticulée, comme si l'atrophie corticale constituait un phénomène massif attaquant à la fois toutes les formes de spongiocytes.

Les colorations usuelles montrent déjà l'importance de l'infiltration pigmentaire des cortico-surrénales. L'action du ferricyanure sur les coupes permet de mieux étudier la topographie et la disposition de l'hémossidérine. Dès le faible grossissement on constate que le pigment est disposé en bordure de l'organe, sous la capsule d'enveloppe, n'occupant que les parties les plus superficielles du parenchyme glandulaire.

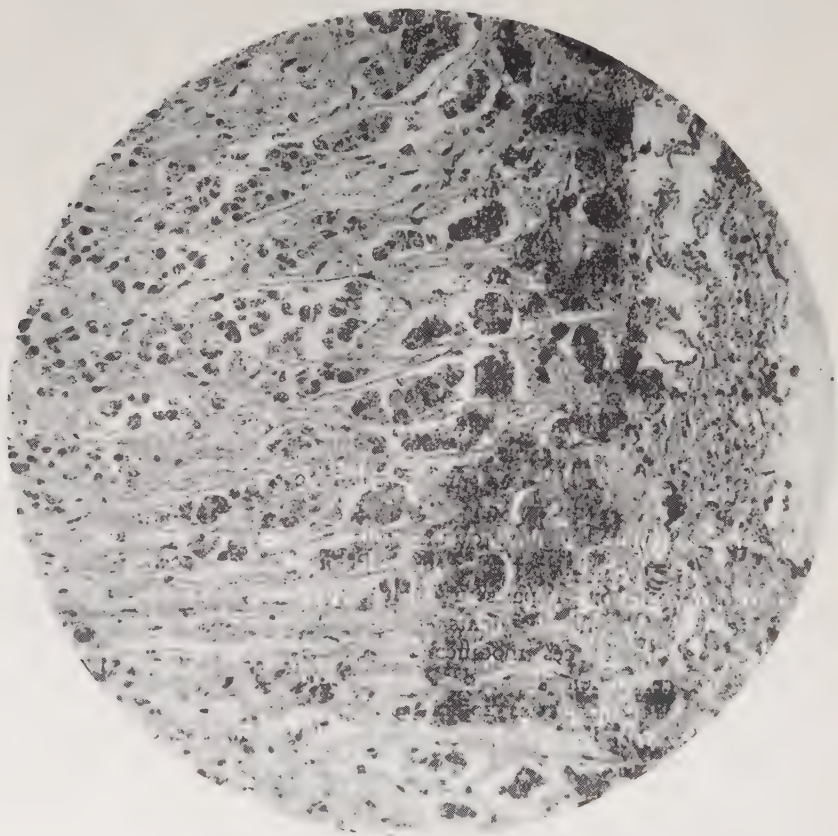
Une étude plus détaillée montre en effet que ce sont uniquement les cellules de la *zone glomérulaire* qui sont infiltrées de pigment.

Elles le sont, d'ailleurs, avec une très grande abondance, au point que la structure cellulaire est tout entière masquée, en certains points, par la surcharge de pigment ocre.

Dans la *zone fasciculée*, le pigment n'existe qu'à l'état de très fines poussières visibles dans certains spongiocytes.

La zone *réticulée*, comme d'ailleurs la médullo-surrénale, est dépourvue de surcharge pigmentaire.

Les *Testicules* sont, l'un et l'autre, de dimensions considérablement réduites.



Cliché Institut Cancer Paris.

FIG. 8.

ASPECT D'UNE SURRÉNALE (Obs. II). — MOYEN GROSSISSEMENT (280 : 1).

Les coupes intéressent à la fois l'épididyme et le testicule. Les tubes épидидymaires sont modifiés dans leur forme, environnés d'un tissu fibreux dense, et l'épithélium qui les revêt est dédifférencié, aplati.

Le parenchyme testiculaire lui-même est profondément altéré. Les tubes séminifères sont conservés : leur lumière est le plus souvent réduite au

point d'être virtuelle, en même temps que leur calibre est considérablement diminué dans l'ensemble. Tous les tissus sont en involution, avec suppression de tout élément de la lignée séminale et arrêt de toute spermatogénèse. Les tubes séminifères, revêtus par de hautes cellules cylindriques ou polyédriques (image de « l'atrophie Sertolienne ») sont séparés par un tissu conjonctif très abondant, mais lâche, riche en vaisseaux congestionnés.

Nulle part n'ont pu être observés d'éléments endocrines interstitiels, sauf en quelques points où s'en voient des éléments extrêmement petits. Le tissu interstitiel du testicule, si développé ici, n'est nullement infiltré de pigments ; mais, fait curieux, c'est dans la lumière très réduite de quelques tubes séminifères qu'on observe, de place en place, des macrophages bourrés de grains d'hémosidérine.

Pour être complet, signalons que, sur certaines coupes histologiques ayant intéressé le déférent et les plexus vasculo-nerveux péri-déférentiels, on voit, dans la lumière de certaines veines spermatiques, des macrophages bourrés de pigments ocres.

Le *Corps Thyroïde* présente des lésions si importantes que l'organe est méconnaissable, histologiquement.

Il existe une sclérose diffuse et lâche de l'organe lobulant en quelque sorte le parenchyme glandulaire qui se trouve formé par la juxtaposition de véritables îlots séparés de tissu thyroïdien. Les vésicules sont profondément modifiées, revêtues par un épithélium cylindro-cubique qui est proliférant ou desquamé à l'intérieur même de la cavité vésiculaire.

Presque tous les éléments de l'épithélium thyroïdien sont surchargés de pigments. Celui-ci se présente sous forme de grains très fins dans les cellules épithéliales encore rattachées à la paroi de la vésicule thyroïdienne. Des blocs plus volumineux sont inclus dans les grosses cellules rondes de type macrophagique qui apparaissent libres dans les cavités vésiculaires.

Un nombre infime de vésicules (2 ou 3 sur la coupe) contiennent de la substance colloïde rappelant ainsi la structure normale du corps thyroïde. Encore cette colloïde est-elle inégalement colorée et peu acidophile dans l'ensemble.

La vascularisation de ce Corps thyroïde si gravement altéré est normale. Un réseau capillaire riche sépare les vésicules thyroïdiennes ainsi remaniées. Tous les éléments en sont congestionnés, gorgés de globules rouges : image d'hypervascularisation toute relative.

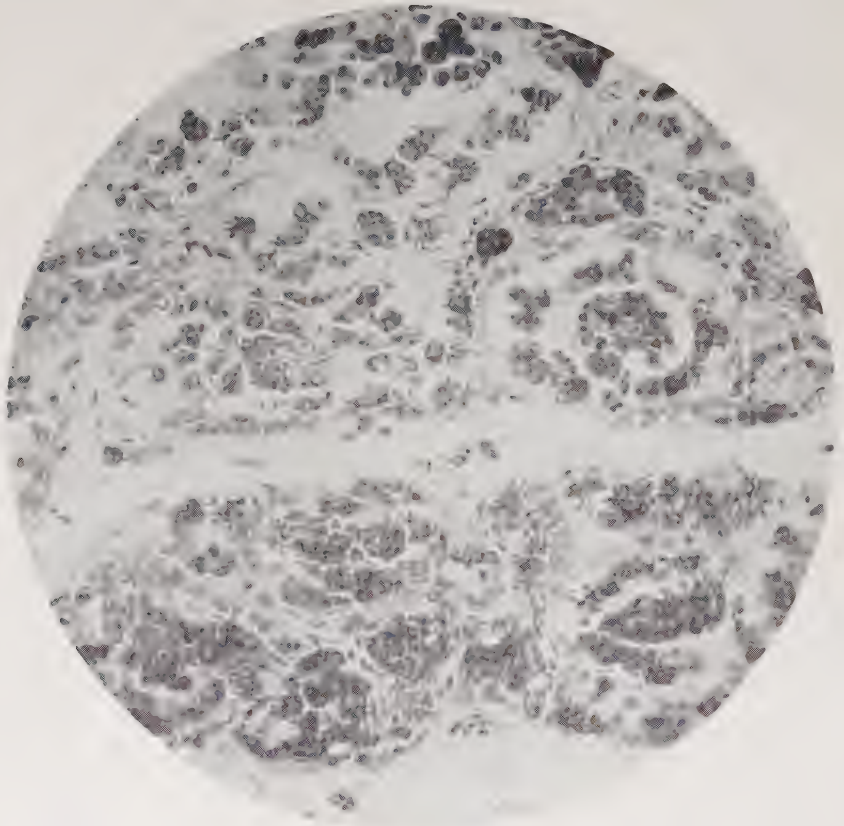
Ce qui ressort de cette étude, c'est d'une part le volume extraordinaire du foie dont le poids est de 4.700 gr.

Rappelons ici que les plus gros foies enregistrés sont les cas de :

Dallemagne	: 5.900
Lannois et Roy	: 4.650
Brooke	: 4.130
Osborn	: 3.545

(Ces hypertrophies sont généralement le fait du gigantisme hypophysaire).

D'autre part, les lésions interstitielles et parenchymateuses du Myo-



Cliché Institut Cancer Paris.

FIG. 9.

ASPECT DU CORPS THYROÏDE (Obs. I). — FORT GROSSISSEMENT (400 : 1).

carde sans altération marquée de la structure des fibres musculaires, malgré l'infiltration pigmentaire, sont tout à fait remarquables.

Enfin, l'atrophie des capsules surrénales ainsi que les altérations du

testicule et du corps thyroïde témoignent bien d'une atteinte polyglandulaire profonde. Nous y reviendrons. Voici, maintenant, les constatations de l'Observation II.

OBSERVATION II

L'autopsie montre l'existence d'une ascite abondante, d'un épanchement pleural bilatéral et d'un léger épanchement péricardique (40 cc.).

Les *poumons* sont splénisés aux bases. Ils ne présentent pas de signes de tuberculose macroscopiquement décelables.

Le *cœur* est très volumineux, étalé, mou et flasque. Les parois sont minces. Il n'existe ni lésions valvulaires, ni symphyse péricardique. Le muscle cardiaque présente une coloration brunâtre.

Le *foie*, très volumineux (1.700 gr.), est de teinte brun rouge et nettement cirrhotique. Sa surface est lisse, légèrement chagrinée. Il est dur, crie sous le couteau et présente à la coupe un aspect rouillé caractéristique. Il n'y a pas de péri-hépatite.

La *rate*, très volumineuse et légèrement scléreuse est congestive mais ne présente que peu de signes d'infiltration pigmentaire.

Le *pancréas*, de volume normal est totalement infiltré de graisse au sein de laquelle on voit des plages de coloration rouillée, représentant des îlots de tissu pancréatique chargés de pigment.

Les ganglions lymphatiques en sont discrètement infiltrés.

Le rein droit est de volume et de forme sensiblement normaux (125 grammes). Le rein gauche est en ectopie devant l'articulation sacro-iliaque. Il est très petit, arrondi, son pôle supérieur est bilobé.

Il n'existe qu'une seule glande surrénale, coiffant le pôle supérieur du rein droit. Elle est de très petit volume et infiltrée de pigment ocre.

La *prostate* est fortement hypertrophiée et discrètement infiltrée de pigment.

Les *testicules* atrophiques sont du volume d'un gros haricot.

Le *corps thyroïde*, très petit, est de forme normale.

L'*hypophyse* ne présente aucune anomalie macroscopique.

Histologiquement.

Le foie est le siège d'une cirrhose annulaire.

Les îlots de parenchyme hépatique présentent une zone centrale d'atrophie subaiguë avec des lésions de stase et une zone périphérique d'hyperplasie parenchymateuse, dans laquelle on trouve quelques cellules hépatiques volumineuses multinucléées.

La sclérose, essentiellement mutilante, circonscrit des îlots de parenchyme de volume très inégal. Elle présente tous les caractères d'une sclérose active : îlots inflammatoires lympho-plasmocytaires, prolifération vasculaire. Dans cette sclérose, se voient de place en place les éléments constitutifs des espaces portes.

La prolifération fibreuse paraît plus ancienne autour de certains canaux biliaires. On trouve, par ailleurs, de très nombreux néo-canalicules biliaires.

L'infiltration pigmentaire en amas libres dans les zones dégénérées est très abondante dans les cellules hépatiques à la périphérie de chaque plage de parenchyme, sauf dans les plages d'hyperplasie récente où les canalicules néo-formés apparaissent libres de pigment. Celui-ci ne se trouve alors que dans les cellules de Kupffer des sinusoides. Cette sidérose infiltre non seulement les cellules hépatiques, mais encore les zones de sclérose sous forme d'amas épars entre les fibres collagènes, dans les macrophages.

Fait particulier : *les cellules cubiques, qui revêtent les néo-canalicules biliaires sont fortement infiltrées de pigment, alors que celles des canaux biliaires vrais en sont exemptes.*

Le *pancréas* paraît presque entièrement constitué par du tissu conjonctivo-graisseux, dans lequel on constate des phénomènes de stase vasculaire et une sclérose développée surtout autour des canaux excréteurs. Au sein de ce tissu, on trouve quelques groupes d'acini profondément altérés par les phénomènes d'autolyse. Les cellules ne sont, pour ainsi dire, représentées que par les amas pigmentaires qui les infiltrent. Par contre, les îlots de Langerhans apparaissent relativement bien conservés. Quelques-uns même sont plus volumineux que normalement.

Le *rein* présente, outre les phénomènes diffus de stase, quelques altérations glomérulaires et des lésions de sclérose interstitielle et de dédifférenciation des épithéliums tubulaires analogues à celles qu'on retrouve dans les aplasies rénales. Certains tubes contournés contiennent quelques rares amas de pigment ocre.

Au niveau de la *rate*, on retrouve des lésions de stase considérable, un épaissement scléreux des trabécules. Les îlots lymphoïdes sont normaux. Les cordons de Billroth sont atrophiés entre des sinus dilatés en tous sens et gorgés de sang. Les coupes montrent très peu de pigment ocre.

L'étude histologique des *glandes à sécrétion interne* (testicules, surrénales, thyroïde) montre, à des degrés divers, des lésions considérables d'aplasie et de surcharge pigmentaire.

L'aplasie est caractérisée par la dédifférenciation des éléments nobles et par la sclérose interstitielle. Elle prédomine au niveau des testicules et du corps thyroïde dont les vésicules sont, pour la plupart, vides de substance colloïde.

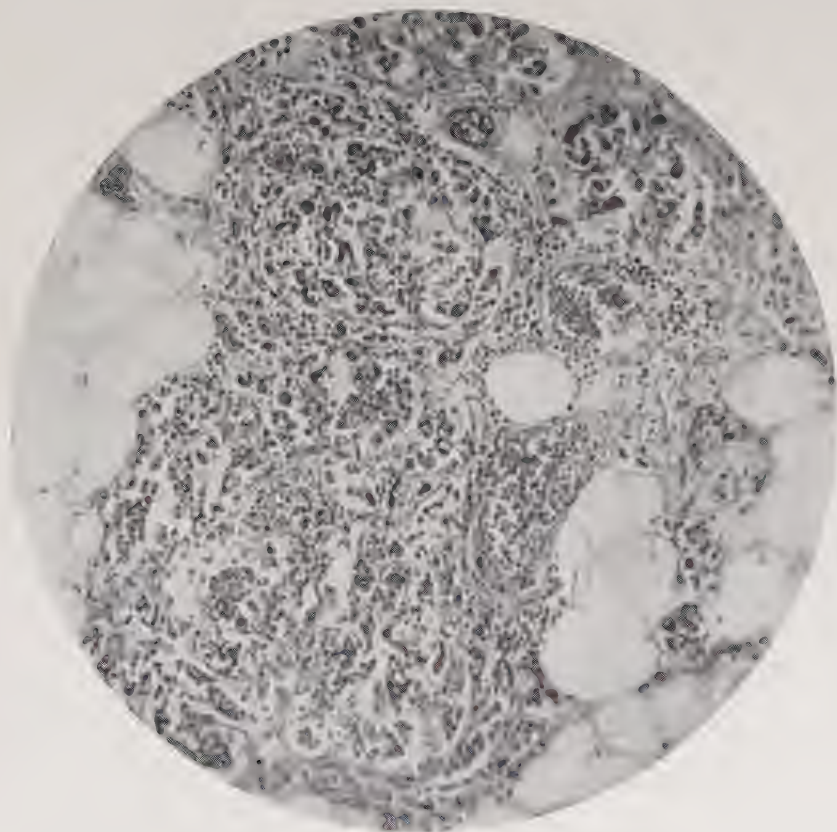
Parmi ces glandes, la surrénale est la plus infiltrée de pigment, réparti surtout dans la couche glomérulaire de la zone corticale. Fait intéressant : *la prostate est, malgré le jeune âge du malade, fortement adénomateuse.* Elle est légèrement infiltrée de pigment.

L'hypophyse est, histologiquement, saine quoique infiltrée de pigments.

La peau présente des amas pigmentaires au voisinage des glandes sudoripares.

Le *cœur* ne présente d'autre lésion histologique qu'une légère dissociation des fibres musculaires par un œdème interstitiel et par quelques

cellules conjonctives jeunes sans précipitation collagène de la substance fondamentale et sans signe de sclérose. Les fibres musculaires ne présentent aucune altération décelable de l'appareil myo-fibrillaire.



Cliché Institut Cancer Paris.

FIG. 10

ASPECT DU PANCRÉAS (Obs. II). — MOYEN GROSSISSEMENT (400 : 1).

En revanche, il existe une surcharge pigmentaire importante de tout le sarcoplasme.

Les coupes sériées que nous avons faites des valvules, des piliers et du septum inter-ventriculaire ne nous ont permis de déceler aucune lésion appréciable.

La sclérose pancréatique avec amas pigmentaires ménageant les îlots de Langerhans, l'aplasie et la surcharge pigmentaire des glandes à sécrétion interne sont ici les faits les plus remarquables. Nous retiendrons également l'infiltration pigmentaire du tissu myocardique sans signe de sclérose ni d'altération de l'appareil myo-fibrillaire. La dissociation des fibres par des éléments conjonctifs est à remarquer, comme dans l'étude précédente.

Les coupes présentent, dans ces deux cas, un aspect très voisin.

Les lésions sont, cependant, plus marquées dans l'Observation I.

CHAPITRE III

DESCRIPTION D'ENSEMBLE DU SYNDROME ENDOCRINO - HÉPATO - MYOCARDIQUE

ÉTIOLOGIE

Il s'agit, en règle, de sujets jeunes, de sexe masculin, ayant de 20 à 40 ans, chez lesquels aucun facteur prédisposant décisif ne peut être noté. L'alcoolisme, si souvent invoqué à juste titre dans les Cirrhoses hypertrophiques, ne joue ici qu'un rôle de second plan. Tout au plus remarque-t-on que la profession de cheminot est celle de plusieurs cas observés (Obs. I, V, VI, et cas américains).

Le Rhumatisme articulaire aigu, la Syphilis, la Fièvre typhoïde n'interviennent pas dans l'étiologie du syndrome. On ne peut, à bon droit, leur attribuer la défaillance cardiaque.

Il s'agit, au contraire, d'hommes robustes, bien portants, parfois sportifs (Obs. VIII) et chez lesquels les symptômes vont se développer progressivement sans prodromes nets.

DÉBUT

1) Les troubles cardio-vasculaires peuvent ouvrir la scène.

Les malades se plaignent alors :

— soit d'œdème des membres inférieurs, apparu plus ou moins rapidement ;

— soit de dyspnée d'effort, accompagnée ou non de précordialgies.

— soit de troubles respiratoires avec hémoptysie (Obs. III).

Des phénomènes d'insuffisance cardiaque aiguë, avec œdème, cyanose, oligurie, tachy-arythmie, écrasement de la tension artérielle sont parfois les premiers en date (Obs. I, II, III).

Le foie peut alors jouer son rôle de réservoir vasculaire en devenant hypertrophié et sensible.

D'autres fois, les manifestations myocardiques sont, au contraire, tardives, pouvant même n'apparaître que quelques mois avant l'issue fatale.

2) Une atteinte de *l'état général* est fréquemment le premier symptôme remarqué.

Un amaigrissement progressif, tenace, continu, fait chaque jour son œuvre et le malade perd en quelques semaines plusieurs kilogs.

Une asthénie qui entrave tout travail rend pénible toute occupation, domine tout autre symptôme (Obs. VIII).

3) Des *troubles digestifs* (Obs. I, IV, VI, VIII) sont à remarquer parmi les premiers en date.

Le ballonnement du ventre, la plénitude gastrique ou le point de côté de l'hypocondre droit sont en rapport avec le développement de l'hépatomégalie.

La diarrhée post-prandiale est fréquente, l'anorexie n'est pas rare.

4) La *pigmentation des téguments*, apparaissant de façon très progressive, est rarement le symptôme mis précocement en avant. La mélanodermie s'accompagne dès le début d'une sécheresse de la peau avec desquamation lamelleuse.

5) Les *troubles du développement* et les *troubles génitaux* peuvent être les premiers remarqués.

Il s'agit alors de sujets au développement précaire, chez lesquels ne se manifestent pas les signes pubertaires habituels (Obs. II et Obs. Althausen et Kerr) ; ou encore des malades chez lesquels l'impuissance avec atrophie testiculaire précède le Diabète (Obs. VI et Obs. VIII).

6) Le *Diabète* lui-même est inconstant. Il est, dans certains cas, remarqué dès le début, de par ses signes cardinaux : polydipsie, polyurie, glycosurie.

C'est, habituellement, d'emblée un diabète grave, avec dénutrition azotée nécessitant le recours à l'Insuline.

PÉRIODE D'ÉTAT

Lorsque le syndrome se réalise au complet, c'est dès l'abord le teint particulier des malades qui attire l'attention.

I. État des Téguments et des Muqueuses.

La peau est de coloration gris sale, ardoisée ou brunâtre. Tantôt cette couleur est uniforme, tantôt la pigmentation s'accroît par places sous forme de taches siégeant plus particulièrement aux membres.

D'une façon générale, les régions découvertes sont les plus atteintes (face, dos des mains). Les régions normalement plus pigmentées, les cicatrices anciennes sont frappées avec prédilection. L'atteinte de muqueuses n'est pas rare (Obs. II, VI).

Le voile du palais, la face interne des joues, les conjonctives sont spécialement marqués de taches brunâtres, généralement irrégulières de surface, uniformes ou inégales quant à la teinte. Aucun des caractères classiques différenciant la Cirrhose pigmentaire de la maladie d'Addison n'apparaît exact : il n'y a ni caractère original de la pigmentation, ni intégrité des muqueuses permettant un tel diagnostic différentiel.

Sur le fond de mélanodermie, s'observe, lors de la défaillance cardiaque, une cyanose plus ou moins accentuée, plaquant les lèvres et les pommettes.

On remarque également, dans la plupart des cas, un subictère frappant soit les conjonctives seules, soit téguments et muqueuses. C'est au tronc qu'il est alors plus facilement visible.

Un fait nous apparaît assez important pour être retenu : plusieurs malades présentent un teint foncé depuis l'enfance, ce qui leur a valu des surnoms divers (Obs. I, IV, VIII, Althausen). Il semble donc qu'entre en jeu un facteur héréditaire constitutionnel.

II. État du Système Cardio-Vasculaire.

1) Les *signes fonctionnels* cardiaques se retrouvent dans les formes pures avec une remarquable constance. Il faut insister sur :

— la dyspnée, sensation d'oppression survenant seulement à l'effort et affirmant par là-même sa légitimité, ou encore dyspnée légère mais permanente, s'accompagnant de la cyanose déjà signalée.

— la douleur précordiale survenue à l'effort (Obs. III) ou sans motif apparent.

Des formes latentes se traduisent, à l'opposé, par des troubles modérés et seule l'apparition d'œdèmes envahissants, dont aucune atteinte rénale ne justifie la présence, vient affirmer la défaillance circulatoire. Certaines formes d'arythmies se peuvent traduire par des vertiges ou des lipothymies (Obs. V). Il n'est pas rare non plus d'observer précocement une distention pulsatile des jugulaires, sur laquelle nous reviendrons.

2) L'examen de la région précordiale révèle un choc de la pointe émoussé, difficilement perceptible, siégeant en général dans le 5^e espace, là où il est normalement perçu.

La percussion, pratiquée malgré les aléas d'interprétation qu'elle comporte, est susceptible de révéler un cœur augmenté de volume dans toutes ses dimensions.

L'auscultation révèle, dans les cas typiques, un bruit de galop présystolique ou proto-diastolique, tantôt permanent, tantôt intermittent.

Chez certains malades, l'insuffisance cardiaque se traduit en outre par un petit souffle systolique de la pointe, témoin de dilatation ventriculaire.

Enfin, il est des sujets dont le cœur ne traduit son altération que par un assourdissement des deux bruits.

La fibrillation auriculaire se manifestant par une arythmie complète, n'est pas rare au cours de l'évolution du syndrome.

D'autres fois, il existe un block partiel (allongement de l'espace P. R.) ou total (dissociation auriculo-ventriculaire).

3) Les *signes périphériques* sont d'un intérêt essentiel.

Le pouls est petit, rapide en règle générale. Mais cette tachycardie est inconstante.

L'hypotension est quasi-constante, portant sur la Maxima et la Minima. La pression est de l'ordre de 10-6. Nous y reviendrons.

On note fréquemment un battement précoce des jugulaires, associé ou non à la cyanose. Il semble qu'il s'agisse là de stase veineuse précoce, dont la Cirrhose du foie peut être en partie responsable.

Les œdèmes sont à la mesure de la défaillance cardiaque. Tantôt ils restent malléolaires et disparaissent en quelques jours sous l'influence des toni-cardiaques. Tantôt ils s'étendent aux cuisses, aux lombes, au scrotum, aux bases pulmonaires, se résorbant alors avec difficulté.

Dans le cas princeps de MM. Bezançon, de Gennes, Delarue et Oumansky, il y avait un épanchement pleural de formule mixte.

Dans un des cas que nous avons suivis avec M. Donzelot, l'impres-

sion d'épanchement pleural était créée à gauche par la congestion de la



FIG. 11.

nase associée à la dilatation cardiaque. Le foie peut en imposer, à droite pour une lame de liquide.

4) *L'étude radiologique du cœur, dans les cas d'Hémochromatose,*



FIG. 12.

permet de saisir plusieurs aspects dont il est difficile de dire, à l'heure actuelle, s'ils constituent ou non une succession dans le temps.

Tantôt le cœur et les pédicules vasculaires sont absolument normaux.

Tantôt le cœur est augmenté de volume, l'augmentation de la masse cardiaque étant globale, n'affectant pas avec prédilection telle ou telle cavité.

Dans l'ensemble, l'hypertrophie de l'organe n'est pas considérable et ne répond pas à la gravité des signes cliniques observés. Peut-être ce fait peut-il être attribué à la prédominance des lésions sur le tissu inters-

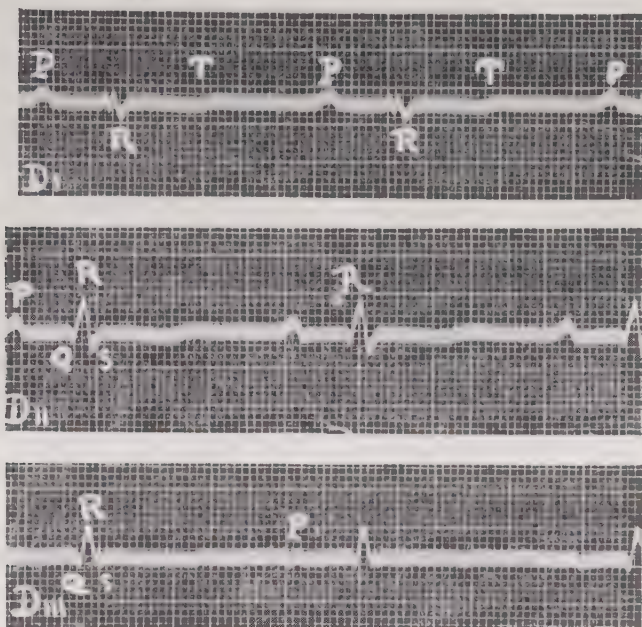


FIG. 13.

Observer le bas voltage des accidents électriques.

titiel, interfasciculaire, alors que la fibre myocardique est relativement ménagée histologiquement.

5) Les *tracés électro-cardiographiques*, sur lesquels nous reviendrons dans un chapitre ultérieur, méritent une mention spéciale. Ils se signalent essentiellement par un bas voltage, un aplatissement des accidents tout à fait caractéristique.

L'onde T est l'accident le plus souvent modifié. Il n'est pas rare de voir T aplati en D1, D2, et inversé en D3.

L'aspect du complexe Q. R. S. peut présenter les figures habituelles de la déchéance myocardique : aplatissement, bifidité, élargissement, épaississements, crochétages.

L'espace P. R. est souvent modifié dans le sens de l'allongement. Nous en verrons plus loin des exemples.

L'amélioration générale du malade s'accompagne d'une élévation du voltage du tracé électrique.

III. État du Système Digestif.

1) Les *troubles fonctionnels* hépatiques sont ordinairement modérés.

On observe surtout de l'anorexie, des crises de diarrhée post-prandiale, de l'amaigrissement.

L'attention peut être attirée sur la région du foie par une pesanteur de l'hypocondre droit, une gêne dans la flexion du tronc, voire même par des douleurs plus ou moins violentes (point de côté hépatique).

2) L'*examen* du foie montre, dans certains cas, une voussure de l'hypocondre droit (Obs. IV). Le ventre est souvent ballonné. Dans les cas typiques, le foie est énorme. La percussion, combinée à la palpation, rend compte d'une augmentation de volume massive, globale, à laquelle participe le lobe gauche du foie souvent particulièrement développé.

C'est un foie dur, au rebord inférieur tranchant et net.

C'est un foie régulier, sans nodosité aucune, ni sillon creusant son parenchyme.

L'organe sensible au début de l'affection peut alors régresser partiellement sous l'action de toni-cardiaques. Plus tard, il est insensible, fixé, immuable dans son hypertrophie, immobilisé par sa masse, sans périhépatite.

La rate est difficile à palper, cette manœuvre étant gênée par le fort développement du lobe gauche hépatique.

Elle est soit normale, soit hypertrophiée modérément.

Par ailleurs, la circulation collatérale abdominale est généralement modérée ; l'ascite ne survient qu'à la faveur d'autres infiltrations œdémateuses ; elle est d'ordinaire peu abondante.

IV. État Endocrinien.

Les signes de dysfonctionnements glandulaires apparaissent particulièrement dignes d'être relevés. C'est un trait commun à nos observations.

Ils se développent par étapes, en plusieurs années. Mais, d'extériorisation souvent discrète, ils ont besoin d'être recherchés par une enquête serrée.

Le *Diabète* est la plus banale des manifestations endocriniennes. Ses caractères sont trop connus pour que nous y insistions. Rappelons toutefois qu'il est loin d'être constant et que son apparition est fréquemment tardive, comme l'avaient indiqué Lereboullet et Mouzon.

La polyphagie est peu accusée : nous avons noté de l'anorexie dans la plupart de nos cas. Par contre, la polydipsie est fréquente. On observe l'insuffisance glycolytique à tous ses degrés, depuis le syndrome du diabète grave acidotique, susceptible d'aboutir au coma, jusqu'à la forme atténuée de la glycosurie et de la glycémie provoquée. Signalons les différents chiffres de glycémie trouvés dans nos observations :

- I. 1 gr. 78 (pas de glycosurie).
- II. 1 gr. 41 (pas de glycosurie).
- III. 1 gr. 38 (pas de glycosurie).
- IV. 1 gr. 28 (pas de glycosurie).
- V. 1 gr. (pas de glycosurie).
- VI. 4 gr. 73 (diabète acidotique).
- VII. 3 gr. 60 (diabète acidotique).
- VIII. 3 gr. 14 (diabète acidotique).
- IX. 2 gr. 10 (diabète acidotique).
- X. 1 gr. 24 (pas de glycosurie).
- XI. 2 gr. 15 (glycosurie).

Les chiffres de glycémie et de glycosurie sont instables, d'où les fréquentes réactions hypoglycémiques notées par plusieurs auteurs.

Les signes d'insuffisance pancréatique externe ne sont pas évidents. Rappelons que N. Fiessinger a étudié spécialement la fonction tryptique du pancréas par l'épreuve des noyaux de Schmidt et l'a trouvée normale.

D'autres *troubles endocriniens* s'observent chez nos malades.

L'état de la peau et de ses dépendances mérite, à ce titre, une étude particulière. En dehors de la mélanodermie, on note une sécheresse très spéciale des téguments. Les membres sont particulièrement atteints, prenant au toucher une rugosité particulière ; on y remarque une desquamation fine ou lamelleuse, diffuse, permanente.

Les extrémités sont facilement froides, parfois violacées.

En quelques mois ou quelques années, les poils vont tomber. Leur chute commence fréquemment au niveau des membres et de la poitrine. Puis les régions axillaires et pubiennes deviennent progressivement glabres : la peau y reste fine, non pigmentée.

La barbe est de repousse lente. Les cheveux sont secs, mais généralement indemnes.

L'examen de l'appareil génital révèle une atteinte souvent méconnue.

Tantôt il y a atrophie testiculaire complète, les deux glandes sont de taille minuscule et insensibles, les organes génitaux externes participent à l'atrophie. Les fonctions sexuelles sont abolies.

Tantôt existe seulement une atrophie testiculaire laissant subsister quelques poils pubiens, une sensibilité atténuée, ainsi qu'une « libido » émoussée.

Aux manifestations endocriniennes doit sans doute être rattachée l'asthénie considérable sur laquelle insistent tous les malades. Si la pigmentation, l'asthénie, la basse pression artérielle réalisent un ensemble clinique suggestif d'insuffisance surrénale, il semble qu'on ne puisse noter l'épuisement musculaire rapide à l'épreuve classique du dynamomètre.

V. État Général.

Le poids, dans tous nos cas, accuse une chute marquée (sauf lorsqu'apparaissent des œdèmes importants). Ce signe précoce du syndrome tend à s'atténuer par la suite.

La température est normale, sauf quand une infection surajoutée ou une poussée de tuberculose apporte une modalité complexe à l'évolution de la maladie. Dans un des cas (Obs. II), une élévation thermique à 40° a précédé de peu l'issue fatale.

Les urines sont, suivant les malades, glycosuriques ou non.

Dans le cas de diabète grave avec dénutrition et intoxication acide, on y trouve de l'acétone ou tout au moins de l'acide diacétique.

Notons la fréquence d'une albuminurie légère (Obs. I, II, III) sans élévation de l'azotémie.

La présence d'urobiline est constante, ainsi que l'avait noté Gouget.

L'examen du sang nous a montré souvent une anémie légère.

La résistance globulaire n'apparaît pas modifiée de façon appréciable.

Deux ordres de symptômes, après cet aperçu général, vont retenir notre attention ; ce sont d'une part la *défaillance myocardique*, d'autre part les *manifestations endocriniennes*.

CHAPITRE IV

LA DÉFAILLANCE MYOCARDIQUE

Le point qui attire tout particulièrement l'attention, chez nos malades, est la défaillance myocardique. C'est elle qui donne à l'affection son cachet évolutif particulier.

Sur le terrain clinique, l'insuffisance cardiaque revêt plusieurs aspects.

— Premier symptôme en date, chez certains, elle amène à consulter.

La dyspnée, la cyanose, les œdèmes, l'oligurie, lui confèrent un caractère d'évidence que confirme le rythme de galop. Et l'on serait tenté de rapporter aux troubles d'asystolie aiguë l'hépatomégalie considérable que révèle l'examen.

— Ailleurs, l'atteinte myocardique est plus discrète. Seul un œdème des membres inférieurs, soit léger, soit envahissant, signale la défaillance circulatoire, que confirme souvent un battement anormal des jugulaires.

L'hypotonie de la fibre cardiaque se traduit par un assourdissement des bruits du cœur, son excitabilité par des extra-systoles, tandis que les tracés électro-cardiographiques enregistrent quelques modifications des accidents, sur lesquelles nous reviendrons.

La constatation de ces manifestations cardiaques nous induit à penser qu'on pourrait trouver trace de pareils faits dans les observations de nos prédécesseurs. Et cet espoir n'a pas été déçu.

Sans doute, l'étude des signes d'ordre vasculaire n'a pas toujours été poussée avec toute la rigueur désirable, ce qui rend plus délicate l'analyse de certaines constatations.

Aussi réduirons-nous au minimum des interprétations qui menaceraient d'être erronées.

DUTOURNIER relate dans sa thèse (1895) l'observation d'un jeune homme de 29 ans, présentant un diabète important (378 gr. de sucre par 24 heures), de l'asthénie, de l'œdème des membres inférieurs et chez lequel fut noté un bruit de galop avec dédoublement des deux bruits à la base et bradycardie. L'autopsie révèle une cirrhose pigmentaire du foie, une sclérose avec hyperpigmentation du pancréas, une hypertrophie du cœur avec pigmentation visible.

BRAULT et GAILLARD (1888) observent, chez un sujet atteint de cirrhose hypertrophique pigmentaire, une dyspnée de décubitus tenace sans altération pulmonaire, sans signes cardiaques d'auscultation, sans ascite. L'autopsie montre un « ramollissement prononcé du cœur » sans lésion valvulaire (pas d'examen histologique).

UNGEHEUER observe, en 1912, un cas de Diabète bronzé qui mérite d'être rapporté avec quelques détails.

Il s'agissait d'un cheminot de 48 ans, ne se livrant à aucun excès alcoolique, venant consulter pour des palpitations à l'effort et de l'œdème des membres inférieurs. Ce malade, diabétique, avait maigri considérablement, sa peau était devenue sèche et squameuse, ses ongles cassants. L'auscultation du cœur révéla un rythme à trois temps interprété comme suit : « premier bruit sourd, deuxième bruit partout dédoublé, deuxième bruit aortique légèrement claqué ». On notait en outre des extra-systoles, une hypertrophie hépatique considérable.

Revu trois mois plus tard, le sujet est dyspnéique, cyanosé, œdémateux.

Il a de l'ascite et un épanchement pleural.

Le cœur est hypertrophié, les bruits en sont sourds : le premier bruit est dédoublé et peu net.

Le pouls est petit, mou, accéléré, la tension maxima est à 11 ½.

Le foie, énorme, atteint l'ombilic.

La digitale n'améliore pas les symptômes et le malade succombe en quelques jours.

La vérification anatomique est du plus haut intérêt : elle révèle une cirrhose pigmentaire du foie très accentuée, s'associant à une pigmentation brune du pancréas et à une atrophie relative des testicules.

« Le cœur est augmenté de volume, les valvules sont fines, non altérées ; les cavités cardiaques paraissent dilatées, la paroi du ventricule gauche est épaissie ; dans l'oreillette droite, plusieurs caillots adhérents rouge foncé. »

A la coupe, la musculature cardiaque présente une coloration brune. Histologiquement, les fibres musculaires sont *normales*. De nombreux grains pigmentaires sont visibles à l'intérieur des cellules aux deux pôles des noyaux. « L'aspect de l'ensemble est tigré, avec dégénérescence graisseuse diffuse ».

CLAUDE et SOURDEL ont publié, à la même époque, une observation intéressante, présentant avec les nôtres un air de famille.

Il s'agissait d'un sujet de 54 ans, traité à l'hôpital Saint-Antoine, en Février 1910, pour une éruption purpurique.

« A l'examen, disent les auteurs, nous sommes frappés de la couleur » brune généralisée de la peau et de l'absence totale de poils... la pigmentation d'une couleur brun ardoisé est véritablement excessive au » niveau des mamelons et des organes génitaux ». Puis, sont décrits l'amaigrissement du malade, l'aspect de sa peau sèche et ichtyosique, l'absence complète de poils, l'atrophie des organes génitaux.

L'asthénie est très marquée ; par ailleurs le malade a perdu précocement toutes ses dents.

L'appareil digestif est touché : anorexie, langue saburrale, ballonnement abdominal. On observe une hépatomégalie sans splénomégalie concomittante.

L'auscultation du cœur révèle une « tendance au bruit de galop » ; le pouls, petit et bondissant, bat à 96 ; la tension maxima est à 14 (appareil de Potain). Les urines ne contiennent pas de sucre. L'autopsie révèle l'hémosidérose et un gros cœur sans lésion orificielle ; le péricarde est épaissi.

Avec la cirrhose pigmentaire du foie, ce qui frappe surtout, c'est l'atrophie remarquable des testicules, des capsules surrénales, de l'hypophyse et l'hypertrophie du pancréas. Le corps thyroïde était sensiblement normal.

ALTHAUSEN et KERR rapportent, dans « Endocrinology », des faits proches de ceux qu'on a lus plus haut. Voici leurs quatre observations résumées :

I. (Cas N° 3).

Il s'agit d'un sujet de 53 ans, présentant une évidente mélanodermie, un diabète sucré avec acidose.

L'attention est attirée par de l'œdème des membres inférieurs.

L'amaigrissement est marqué, le malade accuse une diarrhée intermittente.

L'examen révèle une cirrhose du foie qui est de dimensions considérables, l'atrophie testiculaire, la chute des poils.

Le cœur est un peu augmenté de volume, surtout aux dépens du ventricule gauche. La tension artérielle est à : Max. : 9,6, Min. : 7.

L'électro-cardiogramme montre un allongement de l'espace PR, l'aplatissement de T en D1 et un accident T diphasique en D2. La digitale agit favorablement sur les œdèmes.

II. (Cas N° 4).

Il s'agit d'un sujet de 59 ans, syphilitique ancien, surnommé « Blackie » depuis 14 ans à cause de la coloration brune de sa peau. Ce malade, traité depuis 1930 pour diabète avec acidose, ressent en Juillet 1931 une légère dyspnée d'effort, une gêne précordiale et des accès de palpitations. Il est hospitalisé en Août 1931. L'examen révèle une pigmentation accrue de la peau, surtout aux extrémités. Elle est sèche et ridée à la face.

L'abdomen est ballonné, avec circulation collatérale et légère ascite. Le foie est énorme, débordant l'ombilic ; la rate est palpable. Il y a de l'œdème des membres inférieurs.

Les cheveux sont rares, les poils sont absents, les testicules sont petits et mous, la prostate non perceptible. Tout désir sexuel a disparu depuis 6 ans.

Le cœur est hypertrophié et l'examen radiologique note un « élargissement du cœur de type ventriculaire gauche ». L'altération myocardique est confirmée par les électro-cardiogrammes.

Le premier ECG (3 Août) montre une prédominance gauche, un accident T aplati en D2 et inversé en D3.

Le second ECG (16 Septembre) montre un bas-voltage de l'onde rapide et un aplatissement de l'onde T.

Amélioré par l'insuline, malgré de nombreux accidents hypoglycémiques, le malade peut reprendre ses occupations.

En Octobre 1931, s'avèrent à nouveau des troubles cardiaques.

Le système veineux du cou est pulsatile ; le cœur est augmenté de volume.

Des crises de fibrillation auriculaire se produisent et, au cours de l'une d'elles, le malade succombe.

Il s'agit, en résumé, d'une Hémochromatose avec cirrhose, mélanodermie, diabète sucré, atrophie testiculaire, insuffisance myocardique avec fibrillation auriculaire.

Le bilan anatomique est dressé comme suit : « Hémosidérose généralisée » particulièrement envahissante, touchant le cœur, le pancréas, l'hypophyse, la thyroïde, la surrénale, le foie, la rate, la peau.

» Cirrhose biliaire hypertrophique finement nodulaire.

» Sclérose diffuse du pancréas et du myocarde.

» Hypoplasie génitale, anasarque, congestion passive des viscères, artériosclérose légère diffuse ».

III. (Cas N° 5).

Un homme de 43 ans, opéré en 1928 d'un adénome thyroïdien, se plaint de perte des forces, de gêne respiratoire, d'amaigrissement. Il présente depuis plusieurs années une fibrillation auriculaire.

Examiné en Octobre 1930, on note chez lui une pigmentation surtout marquée aux membres inférieurs. Un diabète avec acidose nécessite l'usage quotidien d'Insuline.

L'abdomen est ballonné, avec circulation collatérale développée.

Le foie est hypertrophié, son rebord inférieur atteint l'ombilic.

Le pouls est irrégulier, le cœur est tachy-arythmique.

La tension artérielle est à : Max. : 13, Min. : 8.

Dans les urines, on relève la présence de sucre, d'acétone, des traces d'albumine et, dans le sédiment urinaire, on note de l'hémosidérine intra et extra-cellulaire. Une biopsie cutanée montre l'infiltration ferrique.

La quinidine régularise le rythme cardiaque, mais le traitement insulinique est entrecoupé de fréquents incidents d'hypoglycémie.

Revu en 1933, le malade est à nouveau en arythmie complète : l'ECC montre les figures habituelles de la fibrillation auriculaire et de fréquentes extra-systoles ventriculaires. La tension artérielle est à : Max. : 12, Min. : 8.

On remarque des signes d'aplasie génitale caractérisée par l'absence de désir sexuel et l'atrophie testiculaire.

IV. (Cas N° 6).

Un sujet de 21 ans est hospitalisé, en Mars 1931, pour dyspnée d'effort et œdème des membres inférieurs.

Sa croissance a été arrêtée en 1919, lors d'une grippe avec complication pulmonaire. Sa voix n'a pas mué, il n'a jamais eu à se raser et n'a jamais eu de désir sexuel.

En 1929, est notée une coloration bistrée anormale des téguments ; 6 mois plus tard, la dyspnée apparaît. Dès ce moment, on observe une hypertrophie du foie, un élargissement cardiaque avec fibrillation auriculaire, une tension extrêmement basse (Max. : 8, Min. : 6).

Les médications n'ont donné qu'une amélioration passagère.

A l'examen (Mars 1931), le malade paraît âgé seulement de 15 ans.

La pigmentation, surtout marquée aux bras, est partiellement masquée par une cyanose accentuée.

Les organes génitaux sont infantiles, la prostate non perceptible. Il y a absence complète de poils.

Il n'y a pas d'ascite, malgré un ballonnement du ventre avec circulation collatérale. Mais le foie est très hypertrophié et s'étend au-dessous du niveau de l'ombilic.

L'examen du cœur révèle un élargissement de l'aire cardiaque. Le rythme est irrégulier (pouls entre 26 et 79). Un murmure systolique est entendu dans toute la région précordiale.

Les tracés électro-cardiographiques montrent un block auriculo-ventri-

culaire complet, avec extra-systoles ventriculaires (rythme ventriculaire de 34 à 38).

Dans le premier ECG, les oreillettes sont en flutter (rythme 246).

Dans les quatre autres tracés, les contractions auriculaires sont normales (rythme de 62 à 76).

Le malade meurt d'accident cardiaque quinze jours après avoir quitté l'hôpital.

Il s'agit, en résumé, d'hémochromatose avec pigmentation cutanée, cirrhose du foie, hypopituitarisme avec infantilisme.

L'ensemble est complété par une insuffisance myocardique avec block total et auricular flutter paroxystique.

Parmi les diverses observations que nous venons de signaler, la dernière nous paraît particulièrement remarquable.

Le jeune âge du malade, ses troubles endocriniens à prédominance génitale, le développement précoce d'une hémossidérose et l'intervention d'une insuffisance cardiaque irréductible rapprochent ce cas de ceux que l'on a vus auparavant.

Il s'agit là de formes pures du syndrome endocrino-hépto-myocardique de l'Hémossidérose.

Plus de réserves doivent être formulées au sujet des malades approchant de la soixantaine : ils sont en droit de présenter une sclérose myocardique, séquelle d'agressions infectieuses et toxiques, rançon d'une longue existence.

En 1930, Siebert a rapporté trois cas d'hémochromatose, tous terminés par l'insuffisance cardiaque. Si l'étude anatomique de ces cas est très complète, on regrette qu'il n'en soit pas de même des descriptions cliniques.

Le *Cas I.* concerne un charpentier de 53 ans, présentant, depuis 1923, une pigmentation très intense de la peau et des signes d'insuffisance poly-glandulaire.

En 1927, apparaît le diabète.

En Novembre, le malade souffre d'une otite grave ; il meurt de défaillance cardiaque.

L'autopsie révèle une cirrhose hypertrophique, avec hémochromatose accentuée du foie.

L'Hémossidérose touche le pancréas, qui est augmenté de volume ; la thyroïde, qui est atrophique ; l'hypophyse, les surrénales, le muscle cardiaque, les glandes salivaires, etc...

Les testicules sont atrophiés, de même que la médullo-surrénale.

Le *Cas II.* relate l'histoire d'un homme de 29 ans, présentant une coloration bronzée de la peau, avec léger subictère, une cirrhose hypertrophique du foie, mais pas de diabète.

La maladie évolue durant 3 ans et le sujet meurt de défaillance cardiaque, avec œdème pulmonaire.

La vérification anatomique montre une infiltration ferrique généralisée.

Le *Cas III.* a trait à l'évolution d'une Cirrhose bronzée chez une femme âgée de 52 ans. On note chez elle une pigmentation bleuâtre diffuse des téguments. La peau est sèche, rugueuse ; les poils axillaires sont absents, les poils pubiens rares. On assiste au développement d'une ascite, du sucre apparaît dans les urines. La mort survient par insuffisance cardiaque.

Cependant, l'autopsie qui montre une infiltration sidérosique diffuse des organes, expliquerait plutôt l'exitus par rupture de varice œsophagienne et œdème pulmonaire.

Rappelons que Vachez et Chapuy ont observé, chez un de leurs malades atteint de Diabète bronzé dès l'âge de 36 ans, un aspect infantile, avec système pileux peu développé, coïncidant avec une tachycardie, des extra-systoles, une tension artérielle peu élevée.

Notons aussi que la thèse d'Even sur les Cirrhoses pigmentaires du Foie (1932) signale, sans s'y arrêter, des faits d'ordre cardio-vasculaire :

OBSERVATION I

Les bruits du cœur sont assourdis, réguliers à 110.

La tension artérielle est de : Max. : 10, Min. : 7 (Vaquez).

Le cœur présente, dans l'intervalle de ses fibres, un tissu conjonctif dense, contenant des granulations qu'on retrouve dans les cellules cardiaques elles-mêmes.

OBSERVATION IV

Les bruits du cœur sont assourdis, réguliers.

La tension artérielle est de 13-7 au Vaquez.

Le cœur est flasque et ne présente pas de lésion valvulaire.

OBSERVATION V

Les bruits du cœur sont assourdis et accélérés.

La tension artérielle est de 10-6 au Vaquez.

Pas d'altération visible à l'autopsie.

OBSERVATION VII

Les bruits du cœur sont affaiblis, réguliers.
La tension artérielle est de 11-8 au Vaquez.

OBSERVATION IX

Sujet de 33 ans, palpitations fréquentes.
Au cœur, bruit de galop.
La tension artérielle est de 15-8 au Vaquez.
Examen radiologique : gros ventricule gauche, aorte normale.
La défaillance cardiaque semble devoir emporter ce malade.

On ne peut pas ne pas être frappé par la fréquence de l'assourdissement des bruits du cœur et de l'hypotension, ainsi que par l'apparition d'un bruit de galop chez un sujet jeune, dont la seule tare visible est une Cirrhose pigmentaire.

Étude de nos cas.

L'analyse des observations qu'on a lues plus haut enrichit les constatations de nos devanciers de données nouvelles.

Le premier symptôme de déséquilibre circulatoire est d'ordinaire, la dyspnée. Soit gêne respiratoire survenant sans cause apparente (Obs. I, II, III) ; soit dyspnée à l'effort (Obs. IV, V).

Parfois, des palpitations, une sensation d'étouffement, un malaise précordial pouvant aller jusqu'à la douleur (Obs. III), attirent tout spécialement l'attention sur le système cardio-vasculaire.

Un signe capital, toujours noté, est l'apparition d'un œdème, soit léger, limité aux malléoles ; soit très important, envahissant cuisses, lombes, scrotum, abdomen.

Il s'accompagne souvent d'oligurie (Obs. I, II, V). Celle-ci, apparue nécessairement à la période terminale d'asystolie, peut se montrer discrète au début, masquée par la polyurie diabétique.

L'examen du malade révèle, dans la plupart des cas, une cyanose s'associant à la mélanodermie habituelle (Obs. I, II, III, IV, V).

La part de cette cyanose est d'ailleurs délicate à établir, car elle se détache mal sur un fond de teint bistre à reflets gris ou vieux bronze, marqué presque toujours d'un peu de subictère.

Le pouls est rapide, pouvant dépasser 120 pulsations à la minute.

La tension artérielle est toujours basse :

Obs. I	: Max. : 12	Min. : 10.
Obs. II	: Max. : 8 $\frac{1}{2}$	Min. : 5.
Obs. III	: Max. : 10 & 11	Min. : 7.
Obs. IV	: Max. : 12	Min. : 9.
Obs. V	: Max. : 10 à 12	Min. : 6 à 8.
Obs. VI	: Max. : 9 à 11	Min. : 6 à 7.
Obs. VII	: Max. : 11 $\frac{1}{2}$	Min. : 8 $\frac{1}{2}$.
Obs. VIII	: Max. : 11	Min. : 7.
Obs. IX	: Max. : 13	Min. : 7.
Obs. X	: Max. : 10	Min. : 7.
Obs. XI	: Max. : 12	Min. : 10.

L'examen du cœur montre généralement un élargissement de l'aire cardiaque, sans que ce fait doive être considéré comme constant.

L'auscultation permet de déceler, en règle, un *assourdissement des bruits* cardiaques. Sans doute la notion d'assourdissement est-elle difficile à définir avec exactitude, et l'on se méfie de ce qu'il peut y avoir de subjectif dans l'interprétation de pareils symptômes. Nous rappelons cependant qu'il s'agit ici, de façon constante, de sujets très amaigris, chez lesquels un cœur normal devrait mettre en valeur toutes ses qualités acoustiques.

Avec l'assourdissement, le signe le plus constant, celui dont la valeur séméiologique est la plus grande est le *bruit de galop*. Il a été observé dans les cas I, II, III, IV, VI.

Ce signe majeur prend ici toute sa valeur : il concentre l'attention sur le myocarde dont il objective la défaillance. Il fait faire des réserves justifiées sur le pronostic.

Tantôt il s'agit d'un galop pré-systolique.

Tantôt c'est un galop proto-diastolique qui comporte, ainsi que l'a montré M. Laubry, deux mécanismes différents.

Dans certains cas, le raccourcissement de la diastole semble rapprocher la systole auriculaire du deuxième bruit de la révolution cardiaque précédente.

Dans d'autres cas, plus graves (Cas I.), il s'agit d'un allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire, le bruit auriculo-ventriculaire du galop s'éloigne de la systole ventriculaire qui suit.

L'association de troubles de la tonicité et de troubles de conductibilité entraîne ici un verdict des plus fâcheux.

D'autres symptômes d'auscultation peuvent être notés.

C'est ainsi qu'on peut observer un souffle systolique de dilatation ventriculaire, coïncidant ou alternant avec le bruit de galop. Des troubles du rythme peuvent survenir également, qu'il s'agisse de bradycardie par dissociation auriculo-ventriculaire (Cas V.), de tachy-arythmie (Cas II.), ou d'arythmie extra-systolique.

Les observations américaines que nous avons rapportées insistent sur ces arythmies. Dans deux cas, en effet, les auteurs relatent des accidents dus à la fibrillation auriculaire (N^o 4 et N^o 5) ; un autre a trait, comme dans l'une de nos observations, à un block auriculo-ventriculaire. Ce block complet restait réfractaire à l'atropine. Les oreillettes furent

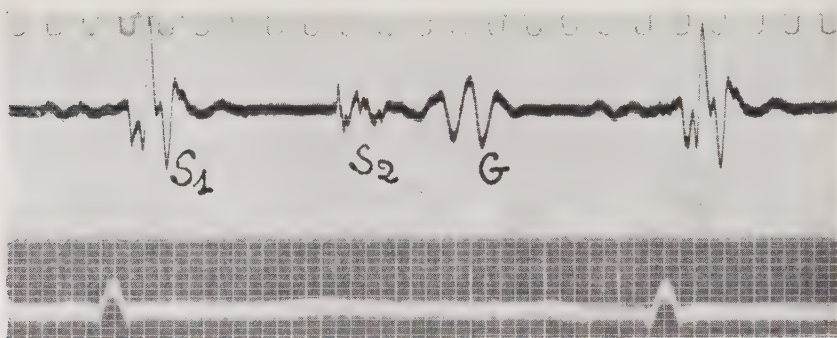


FIG. 14.

SYNDROME ENDOCRINO-HÉPATO-MYOCARDIQUE. — BRUIT DE GALOP (Obs. IV).

trouvées une fois en flutter. Quant au rythme ventriculaire, il était çà et là coupé d'extra-systoles ventriculaires (N^o 6).

Si l'on étudie les signes périphériques, on peut noter un fait assez frappant : la distension, avec battement systolique des jugulaires. Ce symptôme était très net dans deux de nos observations (Obs. IV et V).

Le foie, sclérosé par la cirrhose, ne joue plus son rôle de réservoir vasculaire. Son volume ne paraît que peu modifié dans la plupart des cas, lors des périodes de défaillance myocardique. Sa sensibilité est également très éteinte.

Plus importantes que les modifications hépatiques, sont les anomalies de la masse cardiaque.

Cliniquement déjà, on peut soupçonner l'augmentation de volume du cœur.

La radioscopie donnant une image vivante de cet organe, et les clichés radiographiques fixant définitivement son aspect, permettent d'affirmer cette hypertrophie cardiaque dans nombre de cas. Souvent, le cœur triangulaire s'étale en tous sens. D'autres fois, les cavités gauches paraissent plus particulièrement frappées (Obs. I, III), plus rarement les cavités droites (Obs. IV).

L'examen radiologique permet d'affirmer un épanchement pleural, lorsqu'il existe, comme dans l'obs. II.

L'hypertrophie du foie, à droite, la dilatation cardiaque, à gauche, rendent en effet le diagnostic très difficile. Et, à en juger sur la seule clinique, les erreurs sont fréquentes. C'est ainsi que des ponctions blanches ont été pratiquées chez les malades IV et V.

L'étude électro-cardiographique des sujets atteints d'Hémossidérose cardiaque est d'un très grand intérêt.

Elle permet de confirmer et de préciser des défaillances cardiaques consacrées par l'examen clinique.

Elle permet de dépister certaines altérations myocardiennes méconnues.

Nous avons pu recueillir les ECG de *douze sujets*, atteints de Cirrhose pigmentaire, et voici les résultats que nous avons obtenus :

1 — *Dud. (Obs. I).*

- accident P : écrasé dans les 3 dérivations.
- complexe QRS : élargi et épaissi :
 - altéré et négatif en D1
 - écrasé en D2
 - positif et empâté, bifide en D3.
- onde T : impossible à préciser.
- espace PR : considérablement allongé (0"30).

Dans l'ensemble, diminution d'amplitude et altérations considérables.

2 — *Sib. (Obs. IV).*

- accident P : d'amplitude peu accentuée dans les 3 dérivations.
- complexe QRS : présentant élargissement et crochétage, notamment en D1, sommet empâté en D2, D3.
- onde T : aplatie ou inversée en D1, D2, à peine marquée en D3.
- espace PR : allongé (0"19).

Dans l'ensemble, réduction très marquée d'amplitude dans les trois dérivations. Un tracé porte une extra-systole auriculaire en D3.

3 — *Lec. (Obs. V).*

— accident P : à peine visible, au point qu'on peut songer à un rythme nodal.

Les anciens tracés (v. Observation) témoignent d'une dissociation auriculo-ventriculaire.

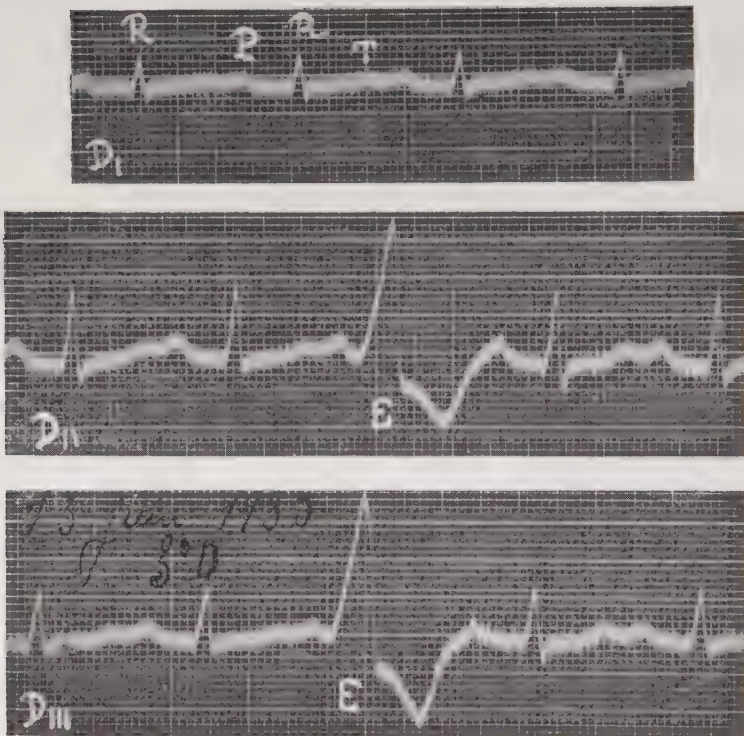


FIG. 15.

ECG (Sev.). BAS VOLTAGE, EXTRASYSTOLES, P ET T PEU VISIBLES.

- complexe QRS : élargi, épaissi, déformé surtout en D1 et D2.
- onde T = aplatie surtout en D2.

Dans l'ensemble, réduction d'amplitude, grosse altération des complexes.

4 — *Sev.*

- diminution générale d'amplitude surtout marquée en D1 et D3.
- Extra-systoles ventriculaires droites.

- onde T : nulle en D1, peu ample et commençant à s'inverser en D2, légèrement inversée en D3.
- espace PR : 0"17.

5 — Est.

- accident P : peu visible en D1, invisible en D2, à peine ébauché en D3.

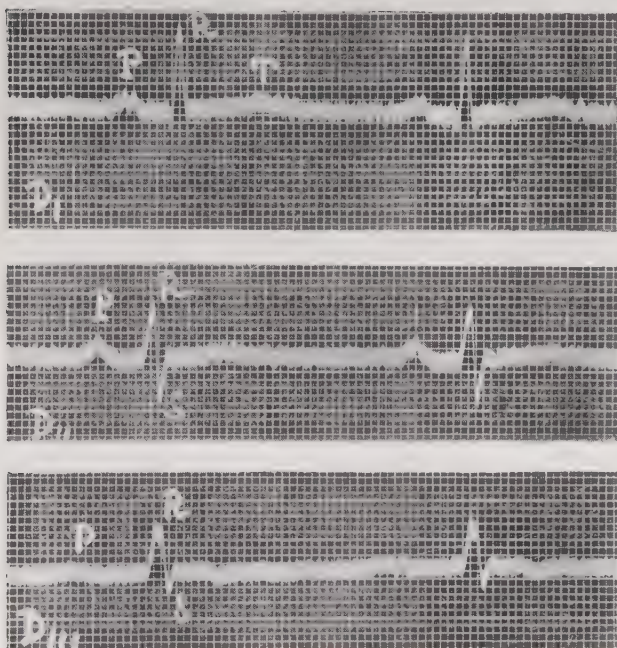


Fig. 16.

ECG (VAL.). T APLATI EN D2 ET INVERSÉ EN D3.

- complexe QRS : de faible amplitude dans les 3 dérivations.
- onde T : peu ample en D1, plate en D2, inversée en D3.
- espace PR : 0"14.

Dans l'ensemble, aplatissement de tous les éléments du complexe.

6 — X. (Malade du service de M. L. Ramond).

- accident P : normal en D1, légèrement bifide en D2, aplati et bifide en D3.

- complexe QRS : normal.
- onde T : peu accentuée en D1, aplatie en D2, inversée en D3.
- espace PR : 0"16.

Dans l'ensemble, aspect atypique de P. et de T.

- | | | |
|----------|---|---------------------------------|
| 7 — Val. | } | Présentent un aspect analogue : |
| 8 — Bas. | | |
| 9 — Aud. | | |
- bas voltage.
 - T aplati ou inversé en D2.
 - T inversé en D3.

Sur les 12 tracés que nous avons observés, 3 sont absolument normaux.

L'étude phono-cardiographique de ces cas n'a pu, malheureusement, être complète.

Le phono-cardiogramme de l'Obs. IV a pu établir qu'il s'agissait, non pas d'un galop pré-systolique, ainsi que l'auscultation tendait à le faire penser, mais d'un galop proto-diastolique.

L'évolution des accidents cardiaques est, ainsi que nous le verrons, assez différente suivant les cas.

Deux observations (I, III) signalent la disparition brutale, subite, du sujet, par syncope ou collapsus cardiaque.

Parmi les autres cas, il est des formes traînantes ou à rémissions ; les formes les plus rapides semblent l'apanage des sujets les plus jeunes.

Quant à l'atteinte latente du cœur révélée par l'électro-cardiogramme, elle paraît assez fréquente. L'observation suivante en est un exemple.

OBSERVATION VII. (Malade du service de M. PRUVOST)

M. G. Est..., célibataire âgé de 33 ans, charpentier de son métier, se sait diabétique depuis 1932, date à laquelle il avait consulté pour un amaigrissement progressif et une asthénie marquée.

En Janvier 1934, il ressent des douleurs thoraciques, entre dans le service du Docteur May, pour une toux persistante avec expectoration séropurulente, jamais hémoptoïque. On découvre des bacilles de Koch dans les crachats, le 20 Février 1934 et le malade est dès lors confié aux soins du Docteur Pruvost.

Les lésions bacillaires sont bilatérales, mais prédominent nettement à droite, où l'examen révèle une caverne du sommet. Un pneumothorax est institué et les insufflations se poursuivent sans incident. Une section de bride améliore le collapsus pulmonaire, en Avril 1934, cependant que le diabète avec acidose est traité par des injections d'insuline.

A cette époque, l'expectoration, plus rare, est tantôt bacillifère, tantôt

dépourvue de B. K. Un épanchement liquidien survient, exsudat à réaction de Rivalta positive, contenant des lymphocytes et quelques polynucléaires.

Le 15 Juin 1935, l'état général n'est pas trop mauvais, malgré un amaigrissement de plusieurs kilogr. depuis le début de la maladie.

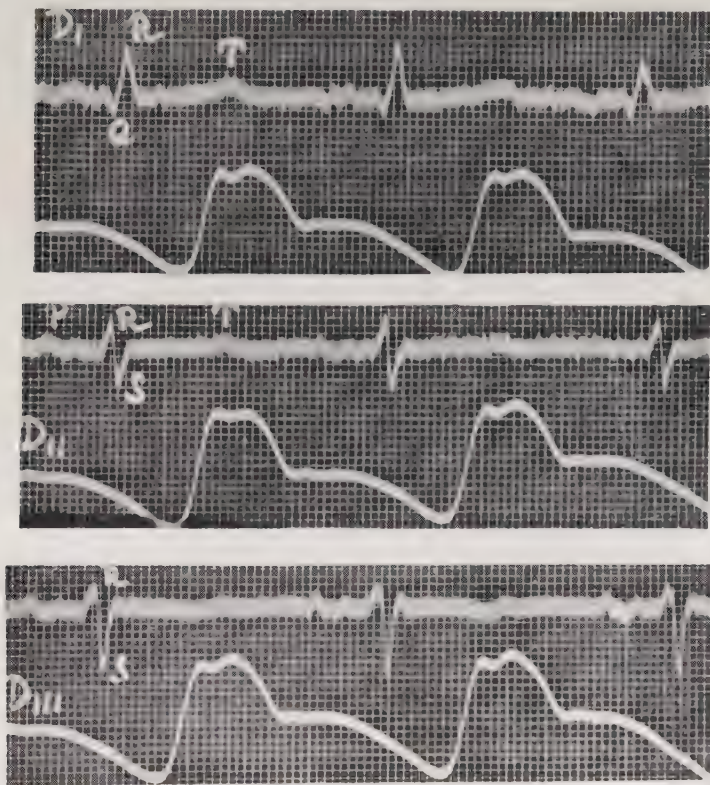


FIG. 17.

ECG (OBS. VII). REMARQUER LE PEU D'AMPLITUDE DES ACCIDENTS.
P ET T SONT A PEINE VISIBLES.

Le malade se plaint essentiellement d'asthénie. Il y insiste à plusieurs reprises durant l'interrogatoire (que rend difficile une surdité marquée).

A l'examen, on est frappé par une pigmentation diffuse très nette. La coloration bronzée des téguments s'est affirmée depuis un an surtout, atteignant spécialement les régions découvertes : la face, les membres. Des taches pigmentaires révèlent, au niveau des jambes, des cicatrices anciennes. Les

maines et les pieds ont une teinte brunâtre homogène ; le tronc et l'abdomen sont moins foncés. Le voile du palais est légèrement pigmenté.

L'abdomen est un peu ballonné. L'examen y révèle une *augmentation considérable du volume du foie*. La limite supérieure de cet organe est située dans le 5^e espace intercostal, son bord inférieur dépasse en bas le rebord costal de 12 à 15 centimètres, plongeant jusqu'à la fosse iliaque.

Le foie est d'une consistance dure homogène. Son bord inférieur est net, tranchant, ne présentant pas de sensibilité particulière. Il n'y a pas d'ascite, pas de circulation collatérale. Mais on note un léger subictère conjonctival, ainsi qu'une diarrhée post-prandiale intermittente.

La rate est percutable et palpable, séparée du lobe gauche du foie par un sillon de démarcation net.

Le malade a présenté, il y a quelques mois, de l'œdème des membres inférieurs qui a, depuis lors, disparu.

L'auscultation du cœur ne révèle pas de modification des bruits.

Cependant, le pouls est petit, la tension artérielle est basse : Max. : 11 $\frac{1}{2}$, Min. : 8 $\frac{1}{2}$.

L'Electro-cardiogramme révèle une diminution d'amplitude de tous les accidents.

Il y a lieu de noter, par ailleurs, des modifications du système pileux. Chute des poils très marquée, mis à part la face et le cuir chevelu. Il y a également *atrophie testiculaire* avec ectopie à droite : le malade est impuissant depuis 1932.

L'examen du système nerveux ne révèle rien d'anormal. Les réflexes sont normaux, les pupilles réagissent à la lumière et à la distance.

Il existe un *Diabète* avec acidose, exigeant le maintien de 120 unités quotidiennes d'insuline.

L'examen des urines donne les résultats suivants, le 12 Juin 1935.

- sucre : 32 gr. 25 par litre.
- acétone : présence nette.
- urobiline : néant.
- pigments et sels biliaires : néant.
- ammoniacque : 2 gr. 29 pour 1.000.
- urée : 27 gr. 50 pour 1.000.
- acide diacétique : néant.
- azote total : 14 gr. 45 par litre.
- albumine : néant.

Du point de vue pulmonaire, le Pneumothorax est maintenu par des insufflations régulières. Un peu de liquide persiste dans le cul-de-sac pleural droit.

L'examen du sang a donné les résultats suivants :

- Glycémie : 3 gr. 38 à 3 gr. 60.
- Réserve alcaline : 51,6.
- Cholestérol : 3 gr. 85 $^{\circ}/_{00}$.
- Calcium : 105 milligrammes par litre.
- Numération globulaire :
 - G.R. : 4.260.000
 - G.B. : 9.000

— Formule leucocytaire.:

— Polys	— neutrophiles	63
	— basophiles	1
	— éosinophiles	0
— Grands monos		1
— Moyens monos		5
— Lymphocytes		30

— Hémoglobine : 85 %.

Le métabolisme basal s'élève à + 45 %.

En Résumé, on retrouve, chez un sujet jeune, les signes essentiels du Diabète bronzé, à savoir : la mélanodermie, la cirrhose hypertrophique, le diabète acidotique.

Une tuberculose pulmonaire ouverte s'est adjointe aux manifestations précédentes ; elle a été traitée avec succès par un pneumothorax thérapeutique.

Ce que nous relevons tout spécialement ici, ce sont des signes d'ordre endocrinien (dépilation, atrophie testiculaire), ainsi que des symptômes d'ordre cardio-vasculaire (abaissement de la tension artérielle, anomalies électro-cardiographiques).

Sans vouloir forcer les faits, il semble qu'il s'agisse là d'une forme modérée du syndrome Endocrino-Hépatomyocardique et l'avenir du sujet mérite d'être surveillé du point de vue cardiaque comme il l'est du point de vue pulmonaire. On doit tenir compte, notamment, du bas-voltage de l'électro-cardiogramme.

Relatons ici que Cassidy et Russel donnent à cet aspect une signification fâcheuse lorsqu'on le retrouve dans les trois dérivations. D'après une étude de 2.171 observations, ils notent qu'un bas-voltage en première dérivation seulement, sans aucune autre anomalie, ne présente aucune espèce d'importance ; associé à d'autres altérations du tracé, il peut acquérir une certaine valeur. En troisième dérivation, son impor-

tance est encore moindre. On peut observer un bas-voltage en seconde dérivation dans plusieurs circonstances : soit d'une manière absolument isolée, et il suffit alors à faire poser une certaine réserve sur le pronostic ; soit associé à une prépondérance ventriculaire gauche, et sa valeur passe alors au second plan ; soit associé à d'autres anomalies, et il s'agit alors de troubles myocardiques sévères. Un bas-voltage constaté dans les trois dérivations justifie un pronostic fâcheux ; et, à quelques exceptions près, la survie a toujours été relativement courte dans ces cas.

CHAPITRE V

LES PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES

L'allure toute particulière revêtue par le Syndrome Endocrino-Hépatomyocardique est le résultat d'aplasies glandulaires multiples, conférant au malade un aspect caractéristique.

Le rôle des glandes endocrines au cours des hémiosidéroses fut signalé, dès 1912, par Claude et Sourdel qui écrivaient alors : « Les dystrophies » glandulaires et notamment les dystrophies génitales n'ont guère jusqu'à » présent attiré l'attention au cours des Hémosidéroses viscérales. Nous » allons voir qu'il est des faits où elles passent au premier plan, où elles » constituent même toute la maladie et donnent aux sujets en question » une physionomie si particulière que les manifestations que détermine » l'infection ou l'intoxication primitive restent dans l'ombre. »

Suivait l'histoire d'un homme de 52 ans, se présentant avec un amaigrissement ainsi qu'une asthénie marquée, et chez lequel la coloration bronzée des téguments, l'augmentation de volume hépato-splénique avec circulation collatérale faisaient porter le diagnostic de Cirrhose bronzée. Le fait saillant de cette observation était la constatation d'une atrophie testiculaire avec impuissance génitale et disparition des poils axillaires et pubiens. De jour en jour, l'asthénie s'accrut, alors que la tension artérielle maxima tombait de 14 à 9. A aucun moment n'apparut la glycosurie.

Un deuxième malade dont nous avons vu plus haut l'histoire, présentait également une teinte brun-grisâtre de la peau, une absence complète de poils, une asthénie extrême, une atrophie des organes génitaux.

Et les auteurs de conclure : « Des faits que nous avons étudiés, il » résulte qu'il existe chez certains sujets tuberculeux et alcooliques, » atteints de cirrhose légère ou présentant des modifications hépatiques

» atténuées, en dehors de tout diabète, un syndrome caractérisé par la
 » pigmentation, l'asthénie, la déchéance des fonctions génitales, la perte
 » des caractères sexuels secondaires, tous phénomènes traduisant une
 » altération fonctionnelle des glandes à sécrétion interne, plus ou moins
 » accusé suivant les cas.

» A ce syndrome clinique, répondent des lésions du foie, de la rate
 » et des diverses glandes endocrines, en particulier une surcharge en
 » pigments noirs et en pigments ocre, en général bien caractérisée. »

Des constatations analogues sont faites en 1930 par Siebert, qui rapporte l'histoire d'un homme de 53 ans, atteint d'Hémochromatose typique et chez lequel on note la chute des poils et l'atrophie génitale. L'autopsie montre une hypertrophie très marquée du foie, avec surcharge pigmentaire, la sclérose et la pigmentation du pancréas, la sclérose des testicules et de la glande thyroïde qui sont atrophiés. La médullo-surrénale est également altérée.

M. Marcel Labbé et ses collaborateurs ont observé, dans ces dernières années, trois cas analogues de complexes pluriglandulaires, caractérisés essentiellement par de l'asthénie, une pigmentation avec sécheresse de la peau, un infantilisme régressif et un diabète généralement plus tardif mais grave.

L'un de ces cas concernait un sujet de 32 ans, chez lequel aucune tare ne pouvait expliquer l'apparition précoce de pareils accidents, et qui présentait un double souffle de la base avec une tension artérielle à : Max. : 10 $\frac{1}{2}$, Min. : 5, sans signes artériels périphériques.

La femme n'est pas toujours épargnée, et MM. Rathery et Fournet ont signalé, chez une femme de 27 ans, des troubles ovariens (aménorrhée totale), coïncidant avec un infantilisme, une pigmentation nette, une cirrhose hépatique du type hypertrophique, ainsi qu'avec un diabète acidotique.

En 1930, MM. Richon, Abel et Kissel décrivent un cas de cirrhose hypertrophique avec mélanodermie, bouffissure du visage, peau sèche et ridée. A cet ensemble s'ajoutent la chute des poils et une atrophie appréciable des glandes testiculaires.

A l'étranger, les observations de Wegener, de Wood et Fitz-Hugh, de Keith et Mac Nair, d'Higgins et Pitts, d'Althausen et Kerr, de Horst, coïncident avec les précédentes. Howard et Stevens trouvent chez un homme âgé de 54 ans, atteint d'hémochromatose, une carence anormale du système pileux, avec atrophie testiculaire et prostatique. Marsh fait

les mêmes remarques chez un jeune homme de 28 ans, porteur seulement de quelques rares poils axillaires et pubiens.

L'intérêt de l'observation que l'on va lire, réside justement dans la prédominance des troubles endocriniens chez un sujet jeune, sans tare pathologique et atteint d'hémosidérose.

OBSERVATION VIII (Malade du service de M. MOREAU)

(Observation recueillie avec MM. DEBRAY et H. P. KLOTZ)

M. Bas..., âgé de 29 ans, exerçant la profession d'ajusteur, a quitté son travail le 14 Juillet 1935. Il y a été déterminé par une asthénie extrême et progressive, par un amaigrissement constant, par une fatigue générale lui enlevant toute précision dans son travail.

Jusqu'à 20 ans, il n'a jamais été malade. Après examen médical minutieux, il a été jugé apte à un engagement dans la marine de l'État. Durant son service, il est atteint par les oreillons, mais ne présente aucune complication.

Pendant un séjour de 7 mois à Dakar, il se plaint pour la première fois de troubles intermittents, en rapport peut-être avec une atteinte hépatique : alternatives de diarrhée et de constipation, dégoût pour les graisses, digestions un peu lentes. Ces troubles persistent, atténués, durant plusieurs années. Le malade ne présente aucun signe d'éthylisme. Il n'a contracté ni paludisme, ni dysenterie.

Depuis 1933, on peut noter l'apparition d'une série d'infections cutanées : panaris à l'index gauche, phlegmon de la main, furoncle de l'œil droit, anthrax de la lèvre supérieure. Un examen d'urines, pratiqué à l'occasion d'interventions, ne révèle rien d'anormal.

Histoire de la maladie actuelle (Juillet 1935).

Les premiers troubles qui semblent marquer la maladie actuelle sont d'ordre génital.

Depuis deux ans, le malade a remarqué une diminution progressive des dimensions des testicules. Les éjaculations ont peu à peu disparu et, depuis 3 mois, l'impuissance est complète.

Toute une gamme de manifestations révèlent, depuis 3 mois, le Diabète : polyurie et pollakiurie diurne et nocturne, polydipsie avec disparition de la salivation, sécheresse de la bouche et même du nez et des muqueuses oculaires.

L'appétit est normal, mais on constate un amaigrissement considérable de 10 kilogr. en 2 mois. Enfin, l'apparition d'une fatigue croissante vient compléter ce tableau : d'abord simple fatigue au cours d'épreuves sportives ; puis gêne du travail journalier avec diminution du rendement professionnel ; enfin, dans les dernières semaines, asthénie extrême, tant phy-

sique que psychique, accompagnée de bourdonnements d'oreilles, de vertiges, de crampes musculaires.

L'examen du malade révèle un amaigrissement certain (42 kilogr. pour une taille de 1 m. 62) et une *mélanodermie* très nette. Elle prédomine à la face, aux membres supérieurs, au cou. C'est une teinte homogène, uniforme, gris-noirâtre. Elle s'est accrue depuis une époque difficile à préciser ; mais le malade était déjà « bronzé » dans l'enfance, ce qui lui valait les épithètes de « Bicot », de « Noiraud ».

Les *téguments* sont secs, couverts par places, surtout aux avant-bras et aux jambes, de fines squames furfuracées.

Les *poils* des aisselles, de la barbe, de la moustache, sont très raréfiés ; le duvet des avant-bras et des membres inférieurs a disparu. Les poils pubiens sont peu abondants ; les cheveux sont secs mais ne tombent pas, les sourcils sont normaux.

A l'examen des *organes génitaux*, on constate une verge de petites dimensions, des testicules absolument atrophiés, gros comme des haricots, très mous et ayant seulement conservé une légère sensibilité. La prostate est à peine perceptible au toucher rectal.

Le *Diabète* s'affirme à l'aspect des urines très abondantes (3.500 à 5.000 cc. par 24 heures), claires, pâles, contenant une grande quantité de sucre (70 gr. 5 pour 1.000, 246 gr. 7 par 24 heures). On trouve des traces d'acétone dans les urines. La recherche de la glycémie donne un chiffre nettement élevé : 2 gr. 14 pour 1.000.

A la *mélanodermie*, avec aplasie génitale et diabète, s'associe une Cirrhose très nette.

Le *Foie* est gros, débordant de plus d'un travers de main le rebord costal. Son bord inférieur dépasse l'horizontale ombilicale. Il est lisse, régulier, dur, non douloureux.

La Rate est percutable sur quatre travers de doigt.

Il n'y a ni ascite, ni circulation collatérale, ni signes d'insuffisance hépatique. Tout juste note-t-on une alternative de diarrhée et de constipation.

L'examen du *Cœur* révèle des bruits de timbre normal et des extra-systoles très espacées.

L'électro-cardiogramme montre un aplatissement de l'accident T en deuxième dérivation, T inversé en troisième dérivation.

La tension artérielle est basse : Max. : 11, Min. : 7 (au Vaquez-Laubry).

Le reste de l'examen ne montre rien d'anormal :

Poumons indemnes, cliniquement et radiologiquement.

Système nerveux indemne, pupilles normales.

Aucun stigmate d'éthylisme ou de syphilis.

Aucune tare familiale apparente : père mort d'un cancer de l'estomac, mère et sœur bien portantes.

Depuis son entrée à l'hôpital, le malade déclare que son teint s'est éclairci par le traitement insulinique.

En Août, les forces reviennent, les taux de la glycosurie et de la glycémie s'abaissent.

En Septembre, par contre, malgré un régime correct et des taux élevés d'insuline, il y a augmentation de la glycosurie ainsi que de la glycémie.

Si nous analysons et groupons les symptômes retrouvés dans les obser-

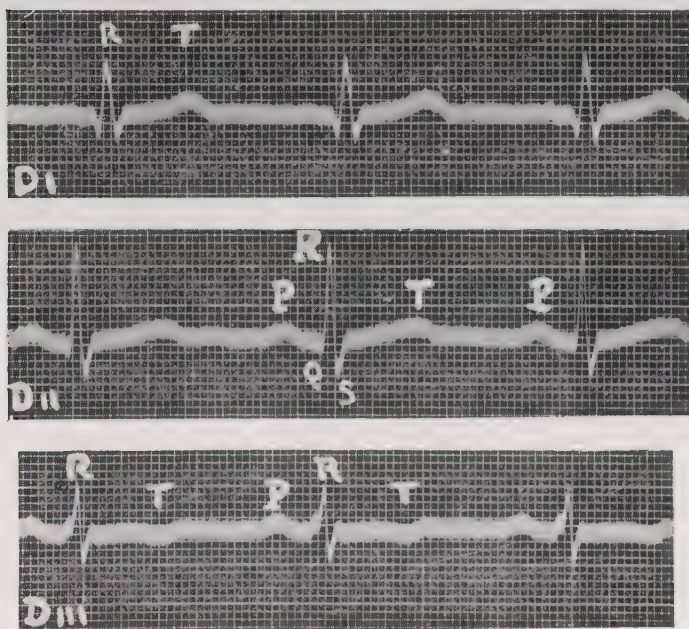


FIG. 18.

ECG (Obs. VIII). T APLATI EN D2, INVERSÉ EN D3.

vations qui précèdent, nous retrouvons les éléments d'un syndrome pluriglandulaire, variant parfois avec la prépondérance de l'un ou de l'autre des troubles observés. On peut décrire en effet :

— Un syndrome génital, marqué par l'atteinte des organes génitaux, l'atrophie testiculaire, l'atrophie de la verge (ou aménorrhée), l'impuissance.

— Un syndrome d'hypoépinéphrie, marqué par l'asthénie, l'hypo-

tension artérielle, la pigmentation diffuse des téguments, les taches pigmentaires des muqueuses. Il se signale également par les troubles digestifs, l'amaigrissement rapide.

— Un syndrome thyroïdien, dont les notes principales sont la peau sèche avec cyanose légère, les troubles trophiques des ongles et des poils dont on observe bientôt la chute, la fatigue, la lassitude avec abaissement du métabolisme de base.

L'hypophyse est susceptible de commander plusieurs de ces troubles par déficience de ses hormones thyroïdienne et gonadotrope.

Le syndrome pancréatique se traduit par la glycosurie, la polyurie, la polydipsie, l'intoxication acétonique, l'hyperglycémie et l'amaigrissement.

Mais on sait que l'équilibre du sucre n'est pas le résultat de l'action d'une seule glande. Dans les troubles de la glyco-régulation, foie, surrénales, thyroïde, glandes génitales et hypophyse sont susceptibles d'intervenir.

Signalons tout de suite que ces symptômes d'insuffisances glandulaires *ne sont pas l'apanage de la seule cirrhose pigmentaire*.

Un dysfonctionnement de l'équilibre endocrinien a été signalé depuis fort longtemps au cours de l'évolution des cirrhoses *sans Hémochromatose*.

Dès 1895, Gilbert et Fournier relataient sept cas de cirrhoses hypertrophiques infantiles, avec arrêt de développement.

Depuis lors, des observations nouvelles ont été apportées, notamment par MM. Labbé, Villaret, Laignel-Lavastine et leurs collaborateurs.

Les troubles les plus fréquemment rencontrés peuvent se schématiser comme il suit :

- Hépatite atrophique ou hypertrophique.
- Dépilation axillaire et pubienne.
- Hypothyroïdie avec frilosité, sécheresse de la peau, et parfois infiltration du type myxœdémateux.
- Insuffisance ovarienne, avec ou sans atrophie mammaire.

— Les cas d'hypertrophie mammaire chez l'homme ont surtout été étudiés par des auteurs italiens.

D'Antona a relaté l'histoire d'un sujet de 53 ans, présentant une cirrhose hépatique avec coloration brun terreux des téguments, atrophie testiculaire, dépilation pubienne s'accompagnant par ailleurs d'une double hypertrophie mammaire.

Rocco Calo et Fittipaldi ont apporté des observations calquées sur la précédente. Histologiquement, les modifications testiculaires s'avèrent considérables, du fait de l'hyperplasie de la trame conjonctive, de l'absence de toute spermatogénèse identifiable.

Nous verrons que ces faits méritent d'être confrontés avec nos observations. Car ils confirment, sur le terrain clinique, les données anatomiques et expérimentales que l'on possède sur les synergies fonctionnelles du foie avec les diverses glandes endocrines que l'on voit ici intéressées.

CHAPITRE VI

ÉTUDE ANATOMIQUE DU SYNDROME ENDOCRINO - HÉPATO - MYOCARDIQUE

Les vérifications anatomiques du cœur et des glandes endocrines dans la Cirrhose bronzée sont, en ce qui concerne notre étude, des plus intéressantes.

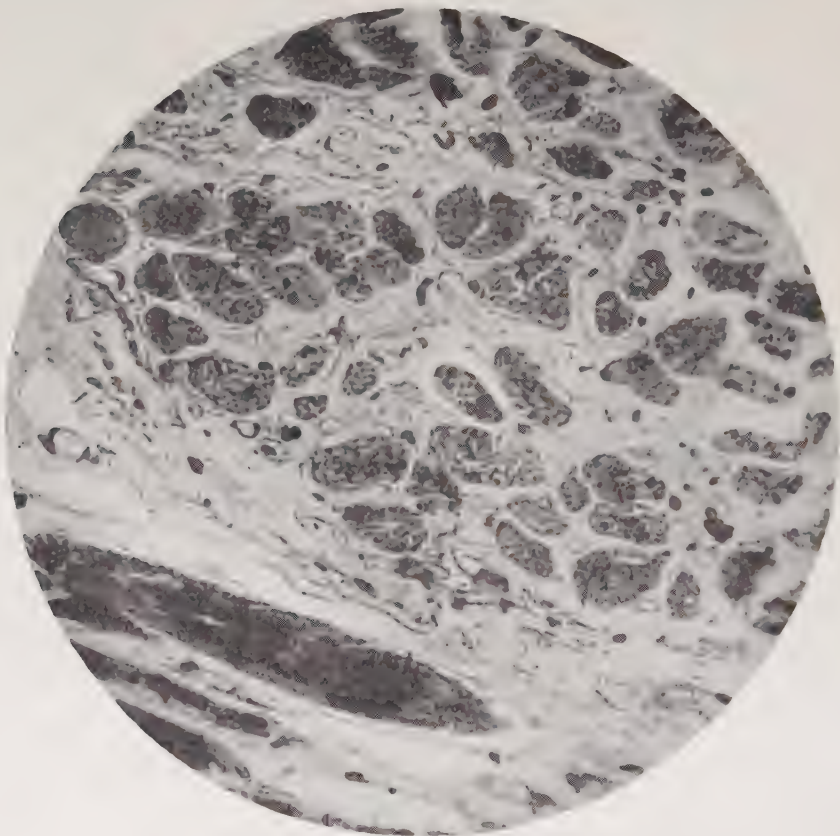
Et nous nous trouvons en présence de documents nombreux et riches.

I. — Dans l'exposé de leur observation princeps, Hanot et Chauffard signalent déjà que « le myocarde est flasque, de teinte feuille morte, parsemé de taches brunâtres sur la coupe ». Ils décrivent la teinte brunâtre de l'endocarde et signalent l'absence de lésions valvulaires et aortiques.

L'aspect est tout à fait analogue dans nos observations. Rappelons que, dans l'Observation I, le cœur est gros, mou, le myocarde flasque et de couleur jaunâtre. Il n'y a pas de plaque d'athérome, ni de lésion orificielle appréciable. A la coupe, la tranche du muscle est pigmentée. Dans l'Observation II, le cœur est très volumineux, étalé, mou et flasque. Il n'existe ni lésion valvulaire, ni symphyse péricardique. Le muscle cardiaque présente une coloration brunâtre.

Le premier examen histologique est dû à Letulle (1895). Il montre les granulations pigmentaires accumulées au centre de la presque totalité des cellules myocardiques. Le noyau disparaît, écrasé par la coque de poussières étrangères. La striation transversale s'altère ; la striation longitudinale elle-même s'atténue et l'on voit souvent, sur les coupes transversales, les cellules myocardiques transformées aux trois-quarts

en corpuscules pigmentaires. En outre, les espaces conjonctifs interfasciculaires s'infiltrent également. (Cette infiltration est secondaire, aux yeux de Letulle).



Cliché Institut Cancer Paris.

Fig. 19.

ASPECT DU CŒUR (Obs. I). — FORT GROSSISSEMENT (350 : 1).

Il est remarquable de constater que, parmi tous les muscles de l'économie, le myocarde est le seul atteint par la Siderose. C'est ce qu'exprimait Letulle lorsqu'il écrivait : « J'insiste sur ce fait qu'il m'a été impossible de trouver une seule granulation pigmentaire dans un nombre considérable de muscles striés spécialement étudiés à ce point de vue ».

Le myocarde seul échappe à cette immunité du tissu musculaire constatée par presque tous les observateurs.

Rendu et de Massary observaient également (1897) que le cœur est surchargé de pigments ferriques. Les granulations sont accumulées, dans leur cas, au centre de la cellule musculaire. Ils pensent que les granulations pigmentaires apparaissent entre les cellules, y sont secondairement transportées par des cellules migratrices. Rien n'est venu, depuis lors, confirmer cette hypothèse.

Jeanselme fait, vers la même époque, des constatations histologiques du même ordre. Dans un de ses cas, il y avait hypertrophie notable du ventricule gauche et sclérose diffuse du cœur, chez un homme de 43 ans.

Mossé remarque que la fibre cardiaque est d'une coloration douteuse, d'un rouge pâle, se distinguant de la teinte feuille morte des myocardites.

Lereboullet et Mouzon signalent que la fine poussière ferrugineuse est plus marquée dans la région du myocarde qui avoisine les vaisseaux sanguins.

L'analyse de nombreux examens anatomiques, tels que ceux de Claude et Sourdel, d'Althausen et Kerr, de Hess et Zurhelle, d'Ungeheuer, de Siebert, de Frisch, de Marcel Labbé et Bith, ne nous a pas apporté de fait nouveau digne d'intérêt, concernant l'état du myocarde.

Il ressort des divers examens pratiqués que l'augmentation de la masse cardiaque est relativement modérée, même lorsque se manifestent des symptômes d'insuffisance cardiaque grave.

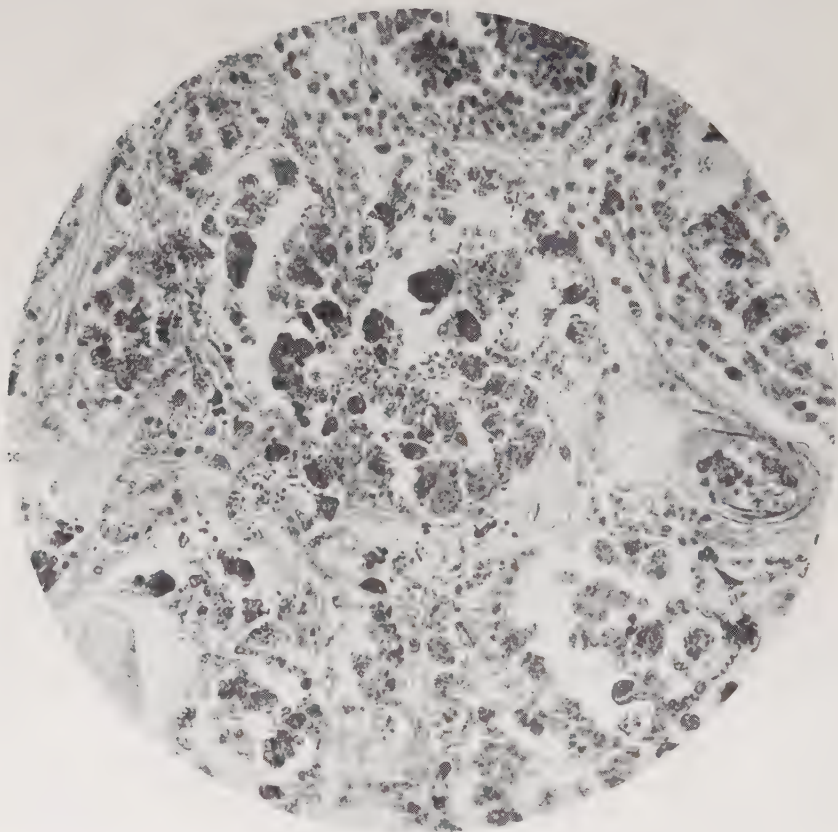
Par ailleurs, si le myocarde prend une teinte jaunâtre et grisée à la coupe, du fait de son infiltration pigmentaire, les autres tuniques sont généralement peu atteintes par la Sidérose.

Histologiquement, la dissociation des fibres musculaires par une importante prolifération conjonctive est tout particulièrement à retenir. A noter aussi le fait que l'infiltration pigmentaire de tout le sarcoplasme ne modifie guère la structure des fibres musculaires. Rabé est seul à avoir noté des plaques de sclérose péri-vasculaire et inter-fasciculaire. Il a constaté également la présence de granulations pigmentaires dans la lumière de grosses veines, paraissant libres, ou incluses dans le protoplasma de polynucléaires.

Quant à nous, analysant plus particulièrement avec Delarue l'état des branches de l'artère coronaire, nous les avons trouvées intactes et dépourvues de Sidérose.

II. — Des diverses glandes à sécrétion interne qu'intéresse l'Hémochromatose, le *Pancréas* est une des plus étudiées.

L'organe est dur, de couleur rouille, sclérosé et chargé de pigments, comme l'avaient montré les premières observations de Troisier, de Hanot et Schachmann. La sclérose est péri et intra-lobulaire. Les lésions de



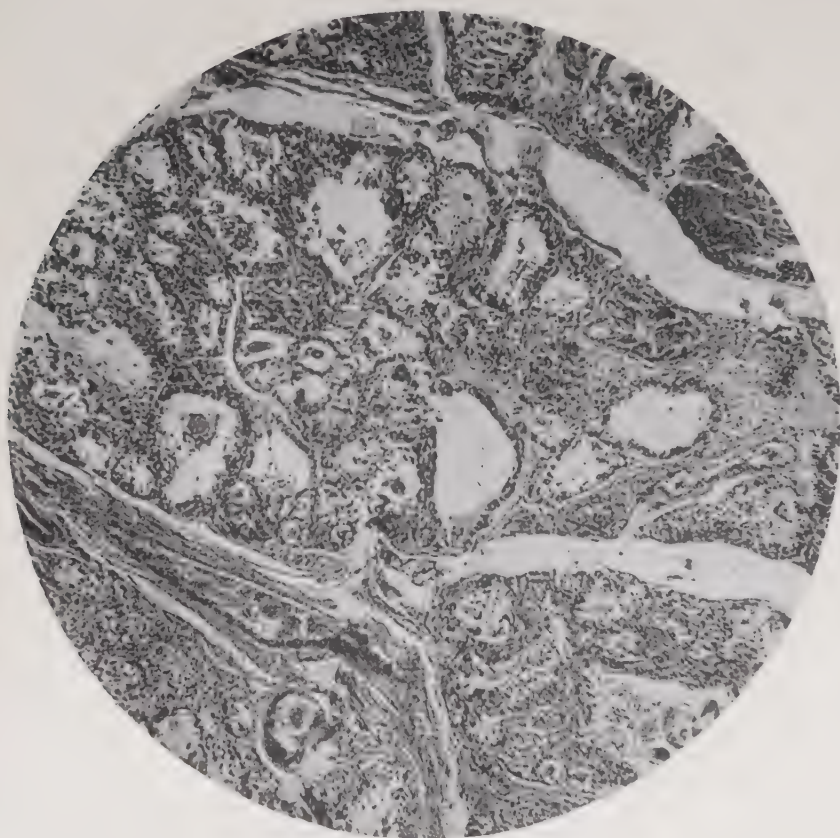
Cliché Institut Cancer Paris.

FIG. 20.

ASPECT DU PANCRÉAS (Obs. II). — FORT GROSSISEMENT (400 : 1).

dégénérescence cellulaire sont variables. Tantôt on note l'effritement, la fragmentation du protoplasma ; tantôt les éléments cellulaires apparaissent intacts, contenant seulement du pigment reconnaissable par la réaction du ferrocyanure. La surcharge pigmentaire atteint moins les cellules épithéliales acineuses que le tissu conjonctif périacineux et péri-

lobulaire, ainsi que les voies excrétrices (Rabé). L'hypothèse d'une infiltration primitive de la cellule qui ferait effort pour rejeter les amas ferriques vers le tissu interstitiel et les canalicules reste sans démonstration.



Cliché Institut Cancer Paris.

FIG. 21.

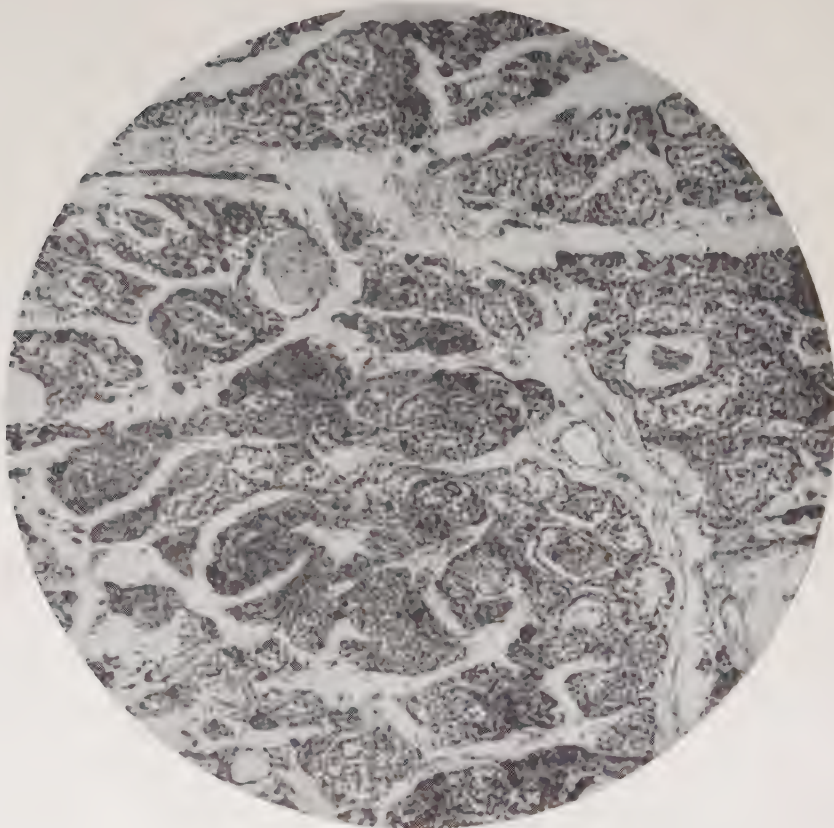
ASPECT DU CORPS THYROÏDE (Obs. II). — MOYEN GROSSISSEMENT (90 : 1).

Les îlots de Langerhans peuvent être intacts, comme dans une des observations qui précèdent (Obs. II). C'est exceptionnel.

Ils sont généralement mal limités, difficiles à distinguer, remplis de granulations ferriques. Souvent la structure du pancréas est tellement bouleversée par la sclérose que les îlots ne peuvent plus être repérés.

La *Thyroïde* est atteinte de sclérose interstitielle. Elle a parfois un aspect atrophique avec rétraction folliculaire (Siebert).

Dans nombre de cas, les vésicules sont plus petites que normalement,



Cliché Institut Cancer Paris.

FIG. 22

ASPECT DU CORPS THYROÏDE (Obs. I). — FAIBLE GROSSISSEMENT (65 : 1).

certaines ne contenant plus de substance colloïde ou seulement une colloïde creusée de vacuoles.

L'épithélium qui tapisse les vésicules est haut, proliférant, desquamé, manifestement imprégné de pigment ocre.

Les grains d'hémoxidérine infiltrant tous les éléments du tissu thyroï-

dien. On en trouve dans les épithéliums des follicules, dans la substance colloïde, dans les cellules du tissu conjonctif interstitiel.

Dans l'ensemble, l'aspect de la glande est profondément modifié. Elle est parfois méconnaissable, revêtant une figure adénomateuse (Ungeheuer). Jeanselme a insisté sur la présence de pigments dans les capillaires souvent congestionnés.

Les *Surrénales* sont fréquemment atrophiées, comme dans l'une de nos Observations. Achard et Leblanc, Claude et Sourdel, de Massary, Foa, Wildbrans et Bittory, avaient noté cette particularité.

Avec l'atrophie, la localisation élective des altérations à la zone glomérulaire est le fait le plus saillant de l'examen histologique. Lorsque l'infiltration pigmentaire est importante, les organes glandulaires présentent une coloration rouillée. Ils sont le siège d'une sclérose interstitielle diffuse et d'une transformation ocreuse (Rabé).

Le plus souvent, on note de gros dépôts d'hémosidérine dans la zone glomérulaire et dans les parties périphériques de la zone fasciculée : une véritable bordure ferrugineuse ceinture la glande.

Parfois, l'envahissement est plus grand encore, puisque la médullaire est atteinte (Gonzalès Hernandez).

Les veines et les lymphatiques contiennent des pigments ocres alors que les artères en sont libres.

Les *Testicules* présentent des altérations variables. Dans nombre de cas, on note, outre l'atrophie de l'organe, un dépôt électif de l'hémosidérine dans les cellules endothéliales des capillaires et des petits vaisseaux, ainsi que dans les adventices. La coloration au bleu de Prusse peut donner aux vaisseaux un « double contour ». Les cellules de la lignée séminale peuvent être conservées quoique desquamées.

D'autres fois, les altérations sont plus considérables. Les tubes séminifères ont leur lumière réduite, ils sont séparés par un tissu conjonctif abondant, lâche, hyperplasié. On ne retrouve aucun élément de la lignée séminale. Les cellules interstitielles sont des plus rares. Des observations analogues au cas II ont été faites par MM. Labbé et Boulin, Oberndorfer, Siebert, Bork, Marsh, Howard et Stevens.

L'atrophie prostatique accompagne ordinairement l'atrophie testiculaire. Dans l'Observation II, on observe un adénome, fait très curieux chez un sujet de vingt ans.

L'*Hypophyse* présente une infiltration sidérosique importante. Le lobe antérieur présente des dépôts de pigments considérables, allant jusqu'à masquer complètement les corps protoplasmiques.

Les cellules gliales du lobe postérieur sont généralement moins frappées ; cependant, le dépôt ferrugineux imprégnant la zone d'implantation du lobe antérieur dans sa partie nerveuse, peut empiéter en coin sur le lobe postérieur (Siebert, Bork).



Cliché Institut Cancer Paris.

FIG. 23.

ASPECT DES TESTICULES (Obs. I). — FAIBLE GROSSISSEMENT (130 : 1).

Les auteurs américains insistent sur l'affinité de l'hemosidérine pour l'hypophyse, et l'opposent à l'infiltration médiocre des testicules. Aussi l'hypoplasie génitale est-elle, à leurs yeux, la conséquence d'une atteinte anté-hypophysaire.

Claude et Sourdel, M. Labbé ont signalé la possibilité de sclérose diffuse de la glande.

Si l'on jette un coup d'œil d'ensemble sur les modalités d'altération des glandes endocrines au cours de l'Hémosidérose, à savoir :

- sclérose interstitielle,
- lésions cellulaires régressives,
- infiltration pigmentaire,

on admet facilement que de pareilles atteintes sont susceptibles de s'extérioriser sous forme de manifestations cliniques. Les modalités de ces expressions cliniques sont fonction de telles ou telles régressions cellulaires, entraînant des modifications hormonales dont la complexité n'échappe pas.

Les altérations les plus constantes sont celles du *Pancréas* que nous avons décrites, et celles du *Foie* qui sont suffisamment connues pour que nous ne nous y étendions pas outre mesure.

III. — Indiquons rapidement que le *Foie* est hypertrophié en masse, dur à la coupe. Sa surface de section apparaît de coloration rouillée et sillonnée par de grandes bandes de tissu conjonctif.

Histologiquement, on note des lésions de *sclérose péri et intra-lobulaire*, dont les trames conjonctives enserrent dans leurs anneaux de minces îlots cellulaires bouleversés dans leur orientation. Au milieu des travées conjonctives, on trouve les pseudo-canalicules biliaires parallèles aux veines portes et aux veines sus-hépatiques. La sclérose est surtout péri-portale.

Au centre de ce qui reste des lobules, les *cellules hépatiques* sont normales ; mais une infiltration sidérosique apparaît près du noyau. A la périphérie des lobules, les cellules hépatiques sont atrophiées, anguleuses, le noyau tend à disparaître. Le pigment se concrète en grosses masses irrégulières remplissant les cellules atrophiées.

Lorsque le pigment est particulièrement abondant, il envahit les néo-canalicules biliaires, les parois des vaisseaux.

Dans l'ensemble, il y a opposition entre l'abondance des pigments et l'état de la cellule. Là où les grains pigmentaires sont petits : cellules saines, en apparence hyperactives. Là où il y a gros blocs de pigments : cellules mortes, atrophiées.

Tout se passe comme si la mort cellulaire était secondaire à la surcharge pigmentaire.

Des dosages précis ont montré à Lapicque et à Hess et Zurhelle des chiffres de 7 à 16 grammes de fer par kilogr. de foie, au lieu de 0 gr. 15, chiffre normal.

La Rate est scléreuse et infiltrée, un peu moins que le foie, par les pigments ferriques. Suivant Caussade et Milhit, le pigment s'y trouve loin des travées fibreuses, près des corpuscules de Malpighi.

La distribution du pigment y est très irrégulière.

Ce que nous voulons retenir de cette étude anatomique, c'est bien moins l'infiltration sidérosique, sur laquelle tant de chercheurs se sont penchés pour en expliquer l'origine, que les altérations notables des tissus que le pigment imprègne.

Nous avons vu le myocarde envahi par une prolifération conjonctive inter-fasciculaire, dissociant les fibres musculaires frappées par la Sidérose. Le pancréas nous est apparu bouleversé par la sclérose et la fragmentation protoplasmique, respectant ou non les îlots de Langerhans.

De même, nous avons constaté les aspects atrophiques du corps thyroïde, des capsules surrénales, des glandes génitales, sièges de scléroses interstitielles diffuses et de transformation ocreuse. L'anté-hypophyse elle-même n'est pas exempte de l'imprégnation par l'hémossidérine.

Certes, nous croyons que des anomalies anatomiques n'entraînent pas de « facto » des troubles fonctionnels graves. Et inversement, certains troubles pathologiques ne trouvent leur explication définitive ni sous le scalpel, ni sous le microscope.

Cependant, on ne peut pas ne pas être frappé de la concomitance des altérations qui précèdent avec les signes cliniques d'aplasie glandulaire, de cirrhose bronzée et d'insuffisance cardiaque, caractéristiques du syndrome endocrino-hépatomyocardique.

CHAPITRE VII

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE ET ESSAI PATHOGÉNIQUE

I. LA MYOCARDIE PIGMENTAIRE

L'analyse des faits que nous avons relatés, caractérisant le Syndrome Endocrino-Hépto-Myocardique de l'Hémosidérose amène à faire deux constatations, l'une et l'autre purement négatives.

D'une part, l'insuffisance cardiaque que nous voyons évoluer n'apparaît pas fonction des conditions mécaniques et infectieuses habituellement rencontrées. Elle surgit comme un phénomène inattendu, sans qu'aucune cause puisse au moins servir de prétexte à la rupture soudaine de l'équilibre cardio-vasculaire. Le fléchissement myocardique s'impose, sans que se manifestent des facteurs étiologiques précis, capables de le justifier.

D'autre part, chez des sujets jeunes, indemnes de toute tare acquise, la sclérose de l'âge ne peut être invoquée pour expliquer une asystolie rapidement irrémédiable.

Un des caractères de l'insuffisance cardiaque est, en effet, d'être quasi-irréductible. Il ne s'agit pas, visiblement, d'une défaillance temporaire due à l'action passagère d'une toxine, comme on en voit dans la diphtérie par exemple. Les faits notés sont durables. Et si l'on observe les sédations fonctionnelles et des améliorations, l'on ne peut en aucune façon parler de guérison.

L'insuffisance cardiaque ne répond pas non plus à un processus évolutif endocardique ou péricardique, comme en offre, par exemple, le Rhumatisme articulaire aigu. A aucun moment, la fièvre ne vient signa-

ler une infection en activité. Ni les signes généraux, ni les examens humoraux ne permettent d'invoquer une agression microbienne quelconque. Enfin, si l'on fouille le passé récent ou ancien de ces malades, aucune intoxication ne s'impose avec évidence. Sans doute plusieurs malades diabétiques s'accusent-ils de polydipsie. Et l'imprégnation éthylique n'est pas exceptionnelle chez les sujets atteints de Cirrhose pigmentaire. On ne peut, à la vérité, affirmer, sur ces seules données, que le syndrome soit la conséquence de l'unique intoxication alcoolique.

Il s'agit donc d'une défaillance du myocarde d'apparence primitive, sans coronarite, sans aortite, sans tare congénitale visible. Elle s'affirme par l'assourdissement des bruits, les divers types de rythmes de galop, les souffles légers de dilatation ventriculaire.

Elle s'avère par les répercussions sur la périphérie, telles qu'œdèmes, oligurie, stase circulatoire.

Elle se confirme par les anomalies électro-cardiographiques dont nous avons vu la fréquence.

Elle se répercute sur le volume de la masse cardiaque que l'on décèle augmenté.

Ces deux dernières données méritent quelques remarques particulières.

Ainsi que nous l'avons vu, les tracés électriques révèlent essentiellement un bas-voltage et des modifications de l'accident T.

Le bas-voltage est-il véritablement témoin d'un défaut de contractilité du muscle cardiaque ? Tout concourt à le faire penser. Et l'on a vu, par ailleurs, qu'il est de pronostic fâcheux parce que semblant témoigner d'une qualité défectueuse de la fibre myocardique.

Mais il s'agit là d'une *interprétation*, sans doute exacte, d'un fait primitif : une perturbation dans la variation des potentiels électriques intra-cardiaques. Comme le rappelait récemment M. Routier : « Ce » n'est pas la contraction cardiaque elle-même qu'on enregistre, mais » les phénomènes électriques développés par les réactions chimiques » intra-cellulaires, d'où résulte, en fin de compte, la contraction. » Les conditions bio-chimiques de la cellule cardiaque ont donc une importance extrême et ce fait ne peut laisser indifférent, lorsqu'on sait l'infiltration sidérosique massive subie par le cœur au cours du syndrome qui nous intéresse.

La même remarque s'impose en ce qui concerne les modifications de l'accident T. Plusieurs de nos malades ne présentent comme déformations graphiques que l'aplatissement de T en D2 et son inversion en D3.

De cette anomalie morphologique, faut-il conclure à des troubles dans le mécanisme de la contraction cardiaque ? Nous n'aurions pas osé l'affirmer si le cas s'était présenté isolé ; mais la répétition du fait ne laisse pas d'être impressionnante et nous incite à penser que, là aussi, il y a trouble dans la distribution des vecteurs de potentiel électrique, modification qu'on ne saurait passer sous silence.

A part quelques malades dont on hésite à dire qu'ils sont « privilégiés », nos sujets ne présentent qu'une augmentation de volume du cœur modérée. Et l'on saisit un certain contraste entre les signes cliniques impressionnants et les signes radiologiques relativement modérés. La disposition anatomique des altérations myocardiques peut permettre d'expliquer le fait, puisque le tissu myo-fibrillaire lui-même est peu touché, alors que le tissu interstitiel est le siège d'une hyperplasie conjonctive assez riche et de dépôts ferriques abondants. On est en droit de penser que des infiltrations conjonctives donnant au myocarde l'aspect flasque partout noté, ne déterminent pas les mêmes augmentations de volume que les hypertrophies réactionnelles des fibres musculaires.

Il reste à rechercher, en confrontant les données cliniques et anatomiques du syndrome, *par quel mécanisme complexe se trouve brutalement compromise l'énergie contractile du myocarde.*

Faut-il situer dans la cellule cardiaque elle-même ces causes profondes des perturbations de la circulation sanguine dont nous sommes témoins ?

Où doit-on chercher hors du cœur, au niveau des « humeurs » et des glandes régissant les différents métabolismes, un déficit ou un déséquilibre hormonal, réagissant sur la tunique cardiaque ?

L'analyse histologique des coupes du myocarde nous montre l'infiltration ferrique constituant de riches dépôts cellulaires, surtout péri-nucléaires, envahissant des groupes de fibres et éclatant dans le tissu conjonctif périphérique.

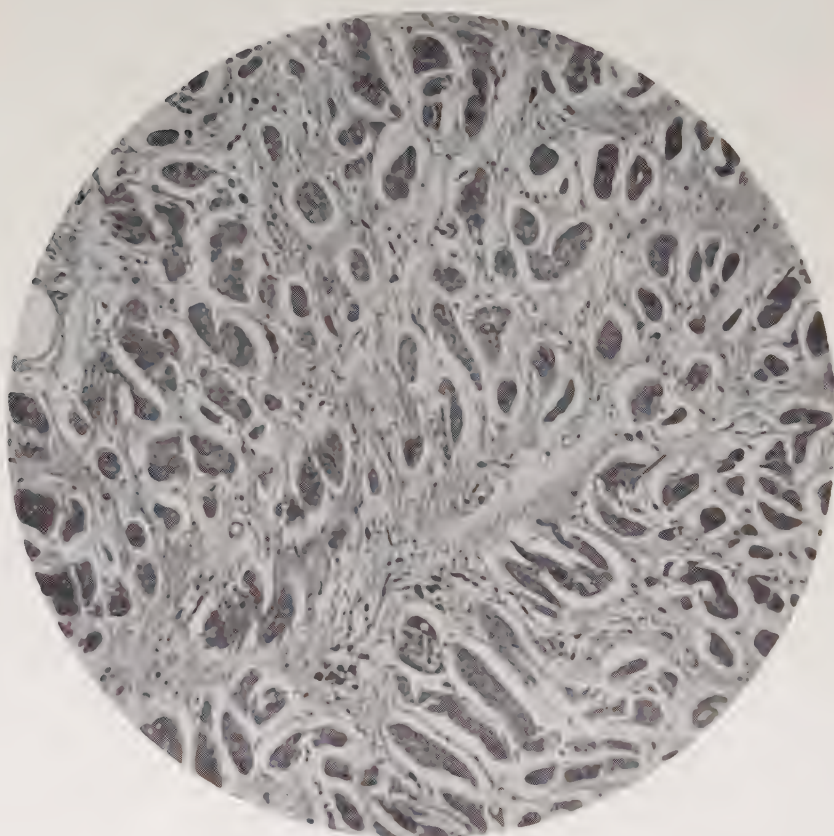
Rabé pensait que de pareils blocs de sidérose étaient capables de créer une sclérose péri-vasculaire et inter-fasciculaire.

Letulle rapprochait le cœur de l'Hémosidérose du cœur sénile, en rappelant que, dès un certain âge, il n'est pas une fibre cardiaque qui ne contienne quelques granulations pigmentaires accumulées aux pôles du noyau musculaire.

Quelles que soient les réserves qui puissent faire naître pareilles assertions, on peut envisager dès lors *deux hypothèses.*

La première aurait tendance à justifier le trouble des fonctions de la

cellule cardiaque par la présence des pigments ferriques. Ces amas de corps étrangers seraient susceptibles d'entraver l'apport des substances qui assurent la nutrition intime de la cellule. D'où, conséquences iné-



Cliché Institut Cancer Paris

FIG. 24.

ASPECT DU CŒUR (Obs. I). — MOYEN GROSSISSEMENT (210 : 1).

ductibles : perte de l'énergie de la fibre, troubles des propriétés fondamentales du muscle cardiaque : conductibilité, excitabilité et contractilité, tonicité, rythmicité.

La seconde hypothèse, soulevant des problèmes plus complexes encore, tente d'attribuer aux influences toxiques ou infectieuses, génératrices

de l'Hémosidérose, le pouvoir de léser directement les constituants de la cellule noble cardiaque.

Elle évoque l'exemple d'une intoxication telle que l'alcoolisme, susceptible d'inhiber, en les imprégnant, les fibres myocardiques.

Nous ne nous attarderons pas à cette seconde explication. Il faudrait, pour qu'elle présentât quelque valeur, avoir fait la preuve de l'agression toxique ou infectieuse dont l'Hémachromatose serait la conséquence.

Or les nombreuses expériences conduites dans ce sens n'ont abouti qu'à des résultats décevants.

Répétons que ni l'alcoolisme, ni la syphilis, ni la tuberculose ne semblent jouer un rôle dans nos cas. Tout au plus l'imprégnation alcoolique peut-elle être considérée comme un facteur favorisant l'éclosion du syndrome.

Il reste donc à étudier l'hypothèse d'une défaillance myocardique par surcharge pigmentaire entravant les échanges de la cellule cardiaque. On sait qu'il est des substances chimiques dont l'apport est indispensable à la vie du cœur. Le glucose, le calcium, le potassium apparaissent tout particulièrement nécessaires.

Suivant MM. Laubry, Walser et Deglaude, la perfusion du cœur par un liquide hypercalcique relève l'amplitude des accidents P et R du tracé électrique, augmente l'excitabilité des faisceaux de His, ralentit le rythme cardiaque. Par ailleurs, le liquide hypocalcique diminue ou inverse l'accident T, que relève au contraire une perfusion hypercalcique.

Cruickshank et Patterson montrent qu'un cœur de lapin, pesant 12 grammes et contenant 36 milligrammes de glycogène, brûle 1,5 milligramme de glucose par heure et par gramme, soit 18 milligrammes par heure.

Des troubles apportés à la *fixation* de l'un ou l'autre de ces éléments sont susceptibles de retentir sur la dynamique cardiaque.

Une fixation insuffisante de glycogène peut avoir des conséquences particulièrement graves ; le cœur s'épuise, réalisant la « Cardio-dystrophie par hypoglycémie » de Budinger.

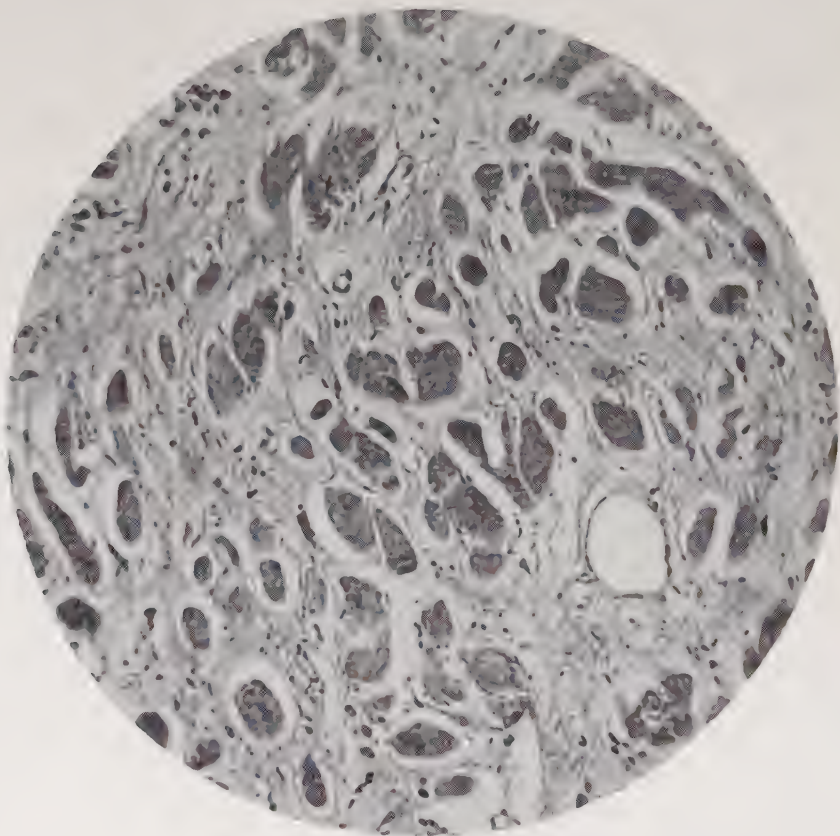
Dans nos cas, l'hypothèse d'un apport insuffisant de glucose paraît du domaine de l'absurde, étant donné la fréquence du Diabète et le taux souvent élevé de la glycémie.

Cependant, on peut envisager une impossibilité de transformation du glycogène mis en réserve dans les fibres myocardiques.

Ou encore, la cellule cardiaque s'avère inapte à fixer le sucre fourni

par le sang circulant. Cette double incapacité résultant de la *sidérose* myocardique.

En admettant que l'explication de troubles de la nutrition du cœur par



Cliché Institut Cancer Paris.

FIG. 25.

ASPECT DU CŒUR (Obs. I). — FAIBLE GROSSISSEMENT (210 : 1).

infiltration ferrique cellulaire reçoit confirmation des travaux ultérieurs, on hésite à voir dans la seule *sidérose* une raison suffisante à la défaillance cardiaque rapide dont nous avons été témoin.

Il serait vain de dissimuler que bien des observations cliniques de Cirrhose bronzée ne font aux accidents d'ordre cardio-vasculaire qu'une

place médiocre, alors même que l'examen anatomique ultérieur révèle un myocarde bourré de pigments.

La conclusion s'impose d'elle-même : la sidérose n'est pas à elle seule suffisante pour créer la défaillance. D'autres facteurs extrinsèques doivent intervenir. Et le seul fait de situer hors du myocarde un des éléments principaux de son insuffisance va, en s'ajoutant aux données précédentes, nous faire entrer dans le cadre de la *Myocardie*, groupement nosologique, dont notre maître Laubry est le créateur.

II. LES INTERVENTIONS ENDOCRINIENNES

Nous avons noté, dans un précédent chapitre, les nombreuses données cliniques et anatomiques venant affirmer l'intervention des glandes endocrines, soit à l'origine, soit au cours de l'évolution du syndrome, objet de cette étude.

Il est toujours hasardeux de pénétrer dans le domaine mystérieux des hormones qui règlent les différents métabolismes. Les relations qu'affectent entre elles les glandes endocrines rendent extrêmement difficiles les tentatives d'interprétation. On sait, en effet, la possibilité pour les organes à sécrétion interne de réagir l'un sur l'autre par une action directe des hormones qu'ils produisent. Par ailleurs, la sécrétion glandulaire peut être modifiée chez l'un d'eux par le dysfonctionnement d'un autre élément endocrinien, créant une perte d'équilibre. Ce déséquilibre, pour être compensé, entraîne en retour une libération d'hormones à actions correctrices.

Aussi paraît-il sage de ne s'avancer sur ce terrain qu'avec réserves. Les recherches ultérieures permettront sans doute de donner des précisions plus grandes ; du moins, les découvertes qui marquent chaque année les travaux endocrinologiques permettent-elles de former cet espoir.

Le système endocrinien exerce à coup sûr dans le domaine circulatoire une action privilégiée, soit directe, soit par l'intermédiaire du système nerveux.

Il n'est, pour le prouver, qu'à rappeler l'accélération du pouls, la diminution de la tension artérielle, la tendance au collapsus qu'on retrouve au cours des surrénalites aiguës des maladies infectieuses. Ces symptômes correspondent anatomiquement à une dégénérescence cellulaire siégeant au niveau de la Cortico-Surrénale. A la *Surrénale* égale-

ment peuvent être attribués certains accidents cardiaques d'apparence primitive, survenant chez des sujets jeunes. Josué et Belloir ont donné à ces défaillances le nom d'« asystolie surrénale ». L'hypotension de ces malades, de même que celle des Addisoniens, est rapportée à une hypopépinéphrie médullaire.

A l'opposé, des crises d'hypertension paroxystiques, comme celles observées par MM. Vaquez, Donzelot, de Gennes, Marcel Labbé, Tinel et Doumer, Harvier et Villaret, sont bien souvent d'origine surrénale, ainsi que l'affirme formellement, dans plusieurs de ces cas, la découverte d'un paragangliome médullaire.

Rappelons que, dans nos Hémosidéroses, les altérations anatomiques frappent surtout la zone corticale, d'où l'asthénie considérable signalée par tous ces malades.

La Surrénale joue vraisemblablement un rôle dans la pigmentation que nous avons constatée. La fonction thiopexique de la Corticale a été étudiée par MM. Loeper, Lesure, Decourt et Garcin et ils attribuent au soufre un rôle important dans la formation de la mélanine de la pigmentation cutanée.

Peut-être même la surrénale intervient-elle dans les troubles des fonctions génitales que présentent nos sujets. Il semble, en effet, que cette glande joue un rôle dans le développement des caractères sexuels, comme le prouvent le syndrome d'Apert et l'hirsutisme.

Quoi qu'il en soit, nous devons retenir, d'une part les signes cliniques, d'autre part les signes anatomiques d'altération surrénale et les confronter aux autres aplasies glandulaires susceptibles de favoriser ou de créer une défaillance circulatoire.

Il existe indubitablement, chez nos malades, ainsi que nous l'avons déjà indiqué, des symptômes révélateurs d'une perturbation plus ou moins accusée des *Fonctions thyroïdiennes*.

Rappelons rapidement, à ce sujet, que le rôle du corps thyroïde apparaît essentiel dans la dynamique circulatoire. Demoor, conservant un cœur isolé de lapin dans du liquide de Locke thyroïdé, a obtenu une accélération du rythme. Hashimoto a observé, chez le rat blanc soumis au traitement thyroïdien intensif, une hypertrophie du cœur et, fait remarquable, des lésions de myocardite scléreuse ou dégénérative.

Ces faits étaient à prévoir, étant donné les troubles cardiaques de règle dans la maladie de Basedow. Nous nous dispensons d'y insister, après la thèse récente de Soulié. Il est bon de signaler toutefois que les tracés

électro-cardiographiques n'ont, au cours de cette affection, rien de pathognomonique.

Hoffmann, Meissier, Zondek attachent une importance extrême à l'exagération de l'onde T. Ni Lewis, ni Froyez n'ont retrouvé cette anomalie avec constance. Par contre, la tachycardie sinusale, la fibrillation auriculaire sont : la première, de règle ; la seconde, très fréquente.

Les symptômes cliniques retrouvés dans nos observations sont rattachables surtout à l'Hypothyroïdie. Et il est intéressant de rapprocher nos graphiques des tracés de Myxœdème. On y trouve, en effet, habituellement, une diminution d'amplitude de tous les accidents, l'aspect bas-voltage est noté par Zondek, Fahr, Tracher, White. L'onde T est, soit aplatie, soit inversée.

Le traitement fait disparaître ces altérations quand il agit avec efficacité.

MM. Laubry, Walser et Musso Fournier, MM. Cathala, Ravina et de Font-Réaulx, M. Heim de Balsac, ont obtenu, par le traitement thyroïdien préconisé par Eppinger, des résultats surprenants chez certains cardiaques dont l'hypothyroïdie retentissait de façon directe ou indirecte sur la tonicité du myocarde.

De pareils tests biologiques et expérimentaux, admirables dans leur concordance, laissent à penser que les altérations considérables du corps thyroïde que nous avons pu analyser dans nos cas ne sont pas étrangères aux manifestations cardiaques irréductibles dont nous avons été témoin.

Mais sans doute d'autres glandes endocrines peuvent-elles être également incriminées.

Les observations précédentes font une part importante au rôle des *glandes génitales*. C'est à l'aplasie testiculaire que nous devons la disparition des caractères sexuels secondaires, si manifeste chez plusieurs malades.

Biologiquement, les hormones testiculaires sont peu connues ; aussi doit-on rester sur le terrain clinique. Il est remarquable de constater que la puberté est une époque critique chez les jeunes cardiaques et que bien des troubles circulatoires s'installent chez la femme à l'époque de la ménopause ou à l'occasion de perturbations de l'appareil génital, comme en apporte le fibrome, par exemple.

Ces faits étant notés, nous ne pensons pas néanmoins qu'il y ait corrélation directe entre l'atrophie testiculaire et l'insuffisance cardiaque. Plus importants nous apparaissent les rôles respectifs de l'Hypophyse et

du Pancréas dans le déterminisme du Syndrome Endocrino-Hépatomyocardique.

L'intervention de la *pré-hypophyse* dans la croissance et les fonctions génitales est aujourd'hui bien connue.

Althausen et Kerr pensent que des perturbations fonctionnelles de cette glande sont à la base des troubles sexuels auxquels sont sujets les malades atteints d'hémochromatose.

Certes, cette opinion est défendable. Elle a pour elle, d'une part l'infiltration sidérosique de l'hypophyse, d'autre part le déficit génital constaté dans la plupart des syndromes hypofonctionnels du lobe antérieur.

Rappelons l'aménorrhée, l'impuissance de la maladie de Simmonds, s'associant au déficit thyroïdien et au déficit surrénal. Remémorons les signes essentiels du syndrome de Hoet, où dominent les signes thyroïdiens (amaigrissement, diminution du métabolisme basal) et une aplasie génitale (chute des poils, impuissance), par déficience hypophysaire des hormones thyroïdienne et gonadotrope.

Enfin les extraits hypophysaires antérieurs accélèrent l'apparition des caractères sexuels secondaires chez l'enfant ou chez l'adulte infantile. Et, dans certains cas, ils provoquent la descente testiculaire chez les cryptorchides (Colin, Sexton, Rubinstein).

En dehors de son action sur l'appareil génital, l'hypophyse peut intervenir dans la régulation circulatoire, comme l'ont montré Olivier et Schafer, puis Claude, Porak et Routier. Elle joue, en outre, à coup sûr, un rôle dans le métabolisme des glucides. Et l'on peut faire état d'une insuffisance de pancréato-stimuline dans le déclenchement de certains diabètes.

Peut-on tenir compte de ces propriétés des hormones hypophysaires dans l'interprétation du syndrome qui nous occupe, ainsi que le veulent les Américains ?

Si la preuve était donnée d'une profonde altération hypophysaire, nous accepterions volontiers cette hypothèse. Mais il semble, au contraire, que cette glande est relativement respectée. Anatomiquement, la sidérose y est modérée, les cellules glandulaires ne sont pas altérées.

Cette immunité relative de l'hypophyse peut d'ailleurs avoir des conséquences extrêmement importantes en ce qui concerne le Diabète, dont nous avons entrevu l'inconstance.

Il existe, en effet, dans les extraits du lobe antérieur, une hormone diabétogène (contra-insuline), ayant la propriété de créer une hyper-

glycémie, une glycosurie et un état de dénutrition aboutissant au coma acidotique.

Il s'agit, en somme, d'un syndrome hypophysaire, réalisant les mêmes accidents qu'une pancréatectomie, ainsi que l'a établi Houssay. Un point particulier caractérise ce diabète, c'est sa résistance à l'insuline. Or c'est là une circonstance souvent notée dans la Cirrhose pigmentaire.

Plusieurs possibilités sont dès lors à envisager dans l'équilibre réciproque des hormones hypophysaires et pancréatiques.

Supposons une lésion pancréatique isolée ; l'hormone diabétogène hypophysaire devient prépondérante dans le déterminisme de l'hyperglycémie. Kepinov a bien montré, dans cet ordre d'idées, l'hyperglycémie hypophysaire des chiens dépancrétés.

Supposons une lésion double, pancréatique et hypophysaire ; le diabète apparaît peu ou point. Il n'y a ni acidose, ni glycosurie. Houssay, Biasotti et Rietti ont établi que l'ablation de l'hypophyse en même temps que celle du pancréas, chez le chien, empêche l'apparition du diabète (ou ne permet qu'un diabète bénin).

Si l'on transporte ces constatations un peu schématiques chez nos malades, avec les postulats que cette transposition comporte, on pourrait expliquer, suivant qu'il y a ou non altération hypophysaire, la venue d'un diabète bénin ou grave.

Ainsi l'hypophyse peut avoir une action capitale, tant sur les phénomènes circulatoires que sur le métabolisme glucidique.

Le *Pancréas* a également ses responsabilités dans les troubles de la glyco-régulation. L'action hypoglycémiante de l'insuline qu'il secrète est de notion courante aujourd'hui. Cette hormone a été utilisée avec succès dans les Hémossidéroses accompagnées de diabète grave.

Lorsqu'on analyse celles de nos observations qui s'accompagnent d'insuffisance glycolytique, deux questions peuvent, à bon droit, se poser :

Le Diabète est-il capable de provoquer la défaillance myocardique ?

L'Insuline a-t-elle une action dépressive circulatoire expliquant, pour une part, les troubles cardiaques incriminés ?

Une leçon récente du Professeur A. Clerc résume les travaux qui ont éclairé ce double problème.

En dehors des manifestations cardiaques propres au terrain, à la « diathèse » des sujets diabétiques, il faut insister essentiellement sur

les formes cardiaques du Coma diabétique, objet des travaux de Frerichs, de Léon Blum et, plus près de nous, de Marcel Labbé et Boulin. Il s'agit d'une défaillance circulatoire brutale, avec facies pâle, extrémités violacées et froides, effondrement tensionnel, pouls rapide et incomptable, assourdissement des bruits du cœur.

Nous ne nous serions pas attardé à un pareil tableau, n'ayant de commun avec celui que nous avons décrit que la fin brutale des malades, si les tracés électro-cardiographiques n'avaient présenté une certaine parenté avec quelques-uns des nôtres, dans leurs modifications. On observe, en effet, selon Taterka, un abaissement d'amplitude, un bas-voltage des accidents. L'onde T est, en ce qui la concerne, aplatie ou inversée. Un travail de Faulkner et Hamilton, rapporté par M. Clerc, note que, sur 15 observations, on a observé trois fois un aplatissement, une inversion ou un diphysisme de l'accident T.

Les profils redevinrent normaux, lorsqu'une amélioration se produisit.

Ce qui rapproche également ces accidents de ceux de l'Hémosidérose, c'est l'absence de donnée réelle sur leur pathogénie.

On accuse couramment la viciation du métabolisme due au Diabète, l'effondrement tensionnel entraînant secondairement l'asthénie du myocarde (A. Dumas), l'inhibition bulbaire, l'intoxication de la fibre cardiaque ou des centres nerveux, l'épuisement adrénalinique (Strauss). Au total, il semble bien que des troubles de régulation par les glandes endocrines soient, ici encore, en jeu et que l'on puisse parler de « Myocardie » d'un type particulier.

Si l'insuffisance pancréatique justifie une fragilité particulière de l'appareil circulatoire, l'action de l'insuline ne paraît pas être suffisamment nocive pour qu'elle puisse être accusée en pratique courante, de créer des défaillances graves.

« L'étude expérimentale de l'insuline, écrit A. Clerc, ne nous permet pas d'incriminer la *prépondérance* d'une action *nocive directe* sur le cœur de l'homme sain ou diabétique. Toutefois, chez ce dernier... il se pourrait que, du syndrome d'hypoglycémie ou de toute autre perturbation déclanchée par les doses élevées, résultât une influence défavorable sur l'organe, principalement par gêne de son alimentation glucosée, alors que précisément celle-ci était déjà défectueuse (von Noorden, Joslin, Middleton et Oatway Blotner). Mais c'est là une crainte que la pratique montre comme ayant peu de chances de se réaliser. »

Si l'on en croit les expérimentations récentes, l'insuffisance pancréa-

tique aurait, dans le syndrome Endocrino-Hépatomyocardique un rôle de premier plan. Car, en faisant même abstraction des retentissements circulatoires ci-dessus énumérés, l'action pancréatico-prive pourrait se manifester dans le métabolisme général par l'apparition d'*Hémossidérose*. Ce fait capital, s'il est vérifié par de nouvelles expériences, permettrait d'attribuer avec certitude aux glandes endocrines la place de premier plan que nous lui réservons à l'origine des Cirrhoses pigmentaires.

MM. Taylor, Stiven et Reid, ayant extirpé le pancréas d'un chat, ont pu conserver l'animal 224 jours après l'opération, sans avoir recours au traitement insulinique, fait unique dans les annales de l'expérimentation.

Ils ont vérifié post mortem l'absence de tout tissu pancréatique résiduel ou accessoire, puis ils ont examiné le foie.

Ce foie, qui était en bon fonctionnement, non hypertrophié, s'est montré aux expérimentateurs sous un jour tout particulier. L'organe tout entier était frappé par une intense hémochromatose. Les cellules de Küpfer étaient chargées d'hémossidérine et on observait, en outre, un début de cirrhose.

La rate portait également, à la périphérie des corpuscules de Malpighi, des grains d'hémossidérine infiltrant les cellules du reticulum. Les lymphatiques et les reins étaient également chargés par places de quelques fins granules donnant les réactions du fer. Enfin les testicules se trouvaient exempts de cellules de la lignée séminale.

Surrénales, thyroïdes, parathyroïdes et thymus se présentaient sans pigmentation anormale.

Si de pareilles constatations se trouvent vérifiées et exemptes de causes d'erreurs (dans les colorants ou dans le liquide conservant les pièces, par exemple), elles ont des conséquences extrêmement importantes en ce qui concerne l'hémochromatose. Une insuffisance endo-pancréatique autre qu'insulinienne serait à l'origine des troubles du métabolisme du fer que nous avons rencontrés.

On a parlé, dans les Cirrhoses pigmentaires, d'une « insuffisance de » la fonction martiale du foie, qui entraîne la rétention ferrugineuse, » comme l'insuffisance de la fonction biligénique entraîne les rétentions » pigmentaire et saline. » (Even).

Il apparaît bien, si les données précédentes sont exactes, que l'hémossidérose hépatique serait due à une exagération de la mise en réserve du fer par le foie qui, par suite de la défaillance d'un principe d'*origine pancréatique*, laisse s'accumuler un composé ferrique stable, non utilisable par l'économie.

III. L'ÉTAT ET LE RÔLE DU FOIE

La conception qui précède, donnant aux glandes vasculaires sanguines une place prééminente dans l'étiologie du syndrome que nous avons étudié, n'efface en aucune façon le rôle du Foie, lequel a toujours été mis au premier plan dans l'histoire des Cirrhoses pigmentaires.

Doublément frappé par la sidérose et la sclérose cirrhotique, cet organe, dont le comportement reste toujours lié aux influences régulatrices hormonales, montre ici une fois de plus qu'aucune perturbation endocrinienne ne peut s'établir sans qu'il en subisse immédiatement le contre-coup.

Ce n'est pas le lieu ici de reprendre toutes les théories sur l'*Hémochromatose* et la fonction chromatogène du foie.

On en sait la complexité et les mystères. Nous pensons seulement que, de même que l'exagération de la mise en réserve des glucides par le foie aboutit, sous l'influence de l'hormone hypophysaire antérieure (glycogénolytique), à la formation d'un composé plus stable et moins facilement assimilable que le glycogène (Rivoire) ; de même c'est sans doute sous l'influence de principes endocriniens, vraisemblablement pancréatiques, que se déclanche la sidérose hépatique.

Élargissant le cadre de la discussion, peut-on faire jouer un rôle aux aplasies glandulaires multiples dans le déterminisme de la *Cirrhose* ? Il ne paraît pas hasardeux de pencher pour l'affirmative. Nous avons rappelé, dans le domaine de la clinique, les observations réunies par Rauchbach, et appelant l'attention sur la fréquence de l'association hypoplasie génitale et cirrhose.

Eppinger et Hofer, Roessle, Pende, Neusser insistent, par ailleurs, sur l'hypofonctionnement thyroïdien chez les cirrhotiques.

Inversement, suivant Allen, Winter, Rowe, les dysfonctions thyroïdiennes s'accompagnent, dans 22 % des cas, de dysfonctions hépatiques.

Dans le domaine de l'anatomie-pathologique, Weichselbaum et Kyrle ont rencontré des lésions atrophiques des testicules dans 35 cas de cirrhoses.

J. Barrelet, qui a étudié systématiquement l'état des glandes à sécrétion interne dans la cirrhose, a constaté les faits suivants .

Les testicules présentent, dans la grande majorité des cas, des lésions d'atrophie des canaux séminifères.

Cette atrophie s'accompagne, dans la moitié des cas, d'une augmentation de volume des cellules interstitielles.

Le corps thyroïde présente des lésions d'atrophie, sous forme d'une diminution du poids, d'un appauvrissement de la colloïde. Celle-ci présente des vacuoles remplies de granulations fines, de nature mucoïde.

L'hypophyse montre parfois une augmentation des cellules basophiles aux dépens des cellules éosinophiles.

Presque aussi souvent, les cellules chromophobes sont augmentées de volume.

Les surrénales sont pauvres en lipoïdes, dans la moitié des cas étudiés. Elles présentent parfois dans l'écorce une augmentation de la charpente conjonctive et des lumières pseudo-glandulaires.

Le pancréas montre, dans la moitié des cas observés, une prolifération du tissu conjonctif suivie d'atrophie du parenchyme glandulaire. Dans 6 % des cas étudiés, la fibrose s'étend aux îlots de Langerhans et il y a diabète. Dans 25 % des cas, le pancréas ne présente aucune altération.

Sans doute, il n'y a pas toujours corrélation évidente entre des lésions histologiques et des phénomènes d'ordre clinique. Cependant, de telles constatations méritent d'être retenues, méditées, et ouvrent le champ à de nouvelles recherches. Elles tendent à faire admettre le rôle considérable des glandes à sécrétion interne dans les Cirrhoses banales comme dans l'Hémossidérose. La seule différence entre ces deux affections résiderait dans la qualité du déséquilibre hormonal.

Reprendre l'étude des glandes vasculaires sanguines dans l'intoxication alcoolique chronique nous paraît le corollaire qu'imposent ces réflexions. Des actions hormonales viciées ou déficitaires jouent sans doute un rôle essentiel dans cette maladie générale frappant également le système nerveux et le foie.

Il nous reste à étudier la place que prend le foie dans la *défaillance circulatoire* générale dont sont frappés nos malades.

La glande hépatique, sidérosique et cirrhotique, pourrait certes réagir sur les fonctions myocardiques, si se trouvait perturbée l'élaboration de cette « *hormone cardiaque* », l'Eutonon, dont Zuelzer, Mac Donald et Major se sont fait les défenseurs. S'inspirant des idées d'Haberland, ces auteurs ont désigné sous le nom inattendu d'hormone cardiaque des extraits *hépatiques*, dont la contribution serait indispensable au bon fonctionnement du cœur. Ils ont observé, sous son influence, tant chez l'animal que chez l'homme, une amélioration des contractions cardiaques, du débit coronarien, du tonus vasculaire. Cependant, il paraît bien

que ce produit n'a rien de spécifique dans son action et que les effets signalés sont plutôt en relation avec l'activité de corps tels que l'histamine et la choline dont les extraits hépatiques ne sont pas exempts.

Le rôle du foie dans l'insuffisance myocardique de nos malades n'apparaît que comme secondaire, ne se manifestant que lorsque des perturbations circulatoires se trouvent établies par des facteurs qui lui sont étrangers. Fauvert a insisté, dans une thèse récente inspirée par le Professeur Villaret, sur le *mécanisme hépatique régulateur de la circulation*. Il a montré comment le foie contrôle une partie importante de la circulation de retour, dont les déséquilibres ont fait l'objet des travaux de MM. Laubry et Tzanck. Le jeu des réactions vaso-motrices hépatiques augmente ou diminue, suivant les circonstances, la masse sanguine circulante. Dans les cas d'insuffisance circulatoire, la masse sanguine du foie pourrait atteindre jusqu'à 68 % du poids total de l'organe. Il y a tout lieu de penser que, lors du fléchissement cardiaque, chez les sujets atteints de cirrhose pigmentaire, le foie ayant perdu ses qualités de « réservoir » (Barcroft), aggrave par là-même les troubles de la circulation de retour.

L'absence de congestion vaso-motrice active dans ce foie scléreux et rigide empêche toute protection du cœur droit. Une stase et une hypertension veineuses apparaissent précocement et se manifestent au niveau des jugulaires par un battement systolique que nous avons observé chez plusieurs de nos malades.

L'état du foie est aussi une entrave à l'action efficace des toni-cardiaques.

Au Total, si l'on analyse, du point de vue pathogénique, les divers éléments susceptibles de créer le syndrome Endocrin-Hépat-Myocardique et la déchéance ventriculaire terminale, on trouve à l'origine une perturbation de l'équilibre hormonal et une déficience pancréatique génératrice d'hémossidérose et de diabète. Avec le pancréas et le foie, le cœur est l'organe le plus imprégné par les blocs ferriques. Précocement vieilli par son armure pigmentaire entraînant un défaut d'utilisation des éléments nutritifs et peut-être une élimination insuffisante des substances toxiques qu'élabore le travail musculaire, ce cœur subit le contre-coup des dysfonctionnements endocriniens. Le tonus myocardique en est compromis, d'où apparition de bruit de galop, de souffle de dilatation ventriculaire.

Le retentissement de la défaillance sur les cavités cardiaques s'accompagne d'un épaississement réactionnel des parois, variable suivant les

possibilités de cette réaction même (la paroi étant infiltrée d'amas ferriques).

Puis apparaissent les troubles de la circulation périphérique : cyanose, oligurie, œdèmes, résultats de la stagnation capillaire. Le foie sclérosé, rigide, a perdu ses qualités vasculaires. L'encombrement des cavités droites peut dès lors se manifester précocement, notamment vers le système jugulaire.

Enfin, l'épuisement cardiaque est hâté par les modifications secondaires liées à l'asystolie, telles qu'accumulation d'acide lactique, diminution d'apport glycogénique, surcharge en acide carbonique.

Le malade est à la merci d'un collapsus brutal.

Mais des modalités évolutives peuvent être envisagées, ainsi que nous l'allons voir.

CHAPITRE VIII

ASPECTS ÉVOLUTIFS & PRONOSTIC

On conçoit que le syndrome Endocrino-Hépatomyocardique de l'Héméroside qui comporte, rappelons-le :

- des aplasies endocriniennes multiples,
- une cirrhose pigmentaire,
- une insuffisance cardiaque grave,

soit dominé, suivant les cas et les modalités des perturbations hormonales, par l'un ou l'autre de ces différents éléments.

1° Tantôt c'est le *Diabète* qui commande l'évolution ; les réactions cardiaques sont modérées (Obs. VI et VIII) ; il faut alors remarquer l'instabilité de la glycosurie et de la glycémie, la fréquence des réactions hypoglycémiques, en relation sans doute avec un déficit hypophysaire.

Plusieurs fois on a noté la résistance à l'insuline, ou encore la nécessité de doses de plus en plus importantes de ce produit pour empêcher une tendance à l'acidose de se convertir en coma. Dans les cas favorables, l'insuline améliore le diabète, l'état général ; *elle agit incontestablement sur la mélanodermie.*

2° Tantôt c'est l'*État général* qui domine la scène. Le malade, amaigri, fatigué, essoufflé, présentant des troubles digestifs à répétition (sans signes de grande insuffisance hépatique), est à la merci d'une tuberculose évolutive.

Dans un de nos cas, le pneumothorax a pu arrêter la poussée évolutive bacillaire déjà génératrice de géodes (Obs. VII). L'association du gros foie à une cachexie impressionnante a pu faire songer, chez un de nos malades, au diagnostic de Cancer Primitif du foie.

3° Plus souvent, c'est l'*État cardiaque* qui commande au pronostic. Comme dans la « Myocardie » décrite par MM. Laubry et Walser, on peut classer les aspects cliniques de la façon suivante :

a) *Formes juvéniles d'évolution rapidement fatale.*

Ainsi en est-il de l'Observation II, dans laquelle les signes de défaillance myocardique grave apparaissent dès les premiers instants, chez un jeune homme de 20 ans, une simple asthénie avec oppression ayant constitué le phénomène d'alarme. Ici, la marche de l'affection se fait irrésistiblement vers une asystolie irréductible en quelques semaines.

b) On peut décrire également des *Formes à évolution retardée.*

Les symptômes en restent assez discrets pendant de longs mois, voire des années ; et voici qu'à l'occasion d'une infection intercurrente, par exemple, les phénomènes de déchéance myocardique se révèlent par des signes de stase ou de congestions viscérales, des œdèmes et des stigmates d'insuffisance ventriculaire.

L'observation qu'on va lire, et que nous devons à l'obligeance de M. Bith, réalise le type même de ces évolutions tardives, déclanchées sous l'influence d'une infection épi-phénomène.

OBSERVATION IX (M. BITH).

Auguste Mart..., âgé de 36 ans, commis-voyageur, entre le 8 Août 1932, salle Barbey, lit N° 5, en état de pré-coma diabétique.

A son entrée, il est dans un état de torpeur marquée, somnolent ; présentant une dyspnée à type de Küssmaul : dégageant une odeur acétonique intense, faisant faire le diagnostic d'acidose aiguë. D'autre part, il frappe par son état d'amaigrissement, par la teinte bronzée de sa peau ; la mélanodermie est généralisée à tout le corps, mais domine surtout au visage, au niveau des mamelons et au niveau de la verge qui est complètement noire ainsi que le gland. La teinte et l'intensité font penser à une mélanodermie addisonienne. Les cicatrices de ses blessures de guerre (au niveau des mains) sont complètement noires.

Par contre, la muqueuse de la bouche ne décele pas de pigmentation.

Le foie est très augmenté de volume, allant du 4^e espace intercostal jusqu'à l'épine iliaque antéro-supérieure ; le lobe descend jusqu'à l'ombilic et occupe une grande partie de l'hypocondre gauche. Sur la ligne mamelonnaire, il a 20 cm. Le foie est dur et régulier ; il n'est pas douloureux.

La rate hypertrophiée déborde le rebord costal et est dure.

Le cœur est normal ; la tension au Vaquez est de 13-8.

Les poumons, le système nerveux, l'estomac et l'intestin sont normaux.

Les urines sont abondantes, contiennent 225 gr. de sucre par litre.

La réaction de Gerhardt est intense.

Le diagnostic de diabète bronzé s'impose. Cirrhose hépato-spléno-pancréatique.

L'histoire du malade, reconstituée quand l'amélioration a permis de l'interroger, est la suivante :

Il y a 6 mois, environ, le malade a commencé à se sentir fatigué et, il y a 2 mois, apparition de polydipsie, polyurie (4 à 5 litres de boisson par jour et 4 litres d'eau).

Il y a un an, sont apparues des taches noires au niveau des seins, des organes génitaux, qui se sont étendues progressivement à tout le corps.

Depuis quelques mois, l'amaigrissement a été rapide et s'est traduit par une baisse de poids de 10 kilogr.

Enfin, depuis quelques jours, l'asthénie s'est aggravée, l'anorexie a remplacé la polyphagie, des nausées se sont manifestées et il s'est plaint de douleurs épigastriques.

Dans ses antécédents : pleurésie sèche gauche, il y a 4 ans. Paludisme en 1915 : depuis 3 ans, aucune manifestation.

Devant ce coma, le traitement suivant est institué :

— 180 unités, le 1^{er} jour.

— 160 unités, le 2^e jour.

— puis 120 unités les jours suivants.

Pendant ce temps, régime lacté : 2 litres par jour.

Amélioration très rapide : le malade sort de sa torpeur, la dyspnée disparaît, l'appétit revient, l'acidose a disparu.

Le 12, on peut lui donner un régime comprenant 50 gr. d'hydrates de carbone.

La glycosurie a disparu.

Il sort le 16 Septembre, après avoir repris 3 kilogr.

Il reprend ses fonctions de commis-voyageur : chaque jour il fait 100 à 200 kilomètres d'auto. L'état général est excellent ; il a un régime de 50 gr. d'hydrates de carbone qu'il suit approximativement. Il prend 80 à 100 unités d'insuline chaque jour. Tous les 2 mois, il vient se faire examiner. Son état général est bon ; il est souvent glycosurique mais n'a plus d'acidose. Le volume du foie semble légèrement diminué.

Pendant les années 1933 et 1934, il n'y a rien à signaler qu'un furoncle de la lèvre supérieure, qu'un traitement par le bacté-staphy-phage guérit très rapidement.

A la fin de 1934, il se plaint d'une sensation d'asthénie marquée, qui l'oblige, pendant 3 mois, à arrêter son travail. Sa glycémie est de 2 gr. 10 ; la glycosurie, de 60 gr. ; pas d'acidose. La tension est de 13-7. Il se plaint d'un peu de dyspnée dont l'auscultation du cœur et des poumons n'explique pas la cause.

En Février 1935, étant en Vendée, il a une affection rhino-pharyngée fétide, qui s'accompagne de congestion pulmonaire. A cette occasion, son cœur faiblit et il fait une crise d'emphysème, avec œdème des membres inférieurs, oligurie, ballonnement du ventre, dyspnée.

Voyant son état s'aggraver, il se fait transporter à Paris où on l'hospitalise salle Barbey, le 2 Mars 1935.

Il est en pleine asystolie : dyspnée intense, cyanose, œdème des membres inférieurs avec anasarque, oligurie.

L'auscultation cardiaque montre une tachycardie à 120, avec bruit de galop ; la tension est de $10 \frac{1}{2}$ — 6 ; le cœur est dilaté, la pointe bat dans le 6^e espace sur la ligne mamelonnaire.

Les bases pulmonaires sont mates avec râles nombreux. Les vibrations sont diminuées aux bases et des ponctions exploratrices ramènent du liquide des deux côtés. Il a une anorexie complète, des nausées et un peu de diarrhée.

Il a encore de la glycosurie et une légère acidose.

Sous l'effet de la théobromine et de quelques gouttes de digitaline, en 3 jours les symptômes s'amendent. La dyspnée diminue, la diurèse s'accélère et monte jusqu'à 4 litres 500 environ ; les œdèmes fondent ; la tachycardie diminue.

La glycémie, qui était de 4 gr., sous l'influence des injections d'insuline (80 unités) diminue à 2 gr.

Se sentant mieux, il sort, contre avis médical, le 27 Mars 1935.

Il revient dans le service le 2 Avril 1935, en pleine asystolie : l'anasarque est considérable. Il est en état d'orthopnée. La diurèse est tombée à 1 litre $\frac{1}{2}$ avec 100 gr. de sucre. L'auscultation montre une tachycardie à 120, avec *bruit de galop*. La matité cardiaque est élargie. Anorexie avec nausées. L'angoisse est considérable. Au niveau des deux bases : hydrothorax.

La thérapeutique, par saignée, par évacuation du liquide pleural, par purgation, par ouabaine intraveineuse, se révèle sans effet.

L'anasarque ne fait qu'augmenter ; l'œdème remonte jusqu'à la région lombaire, la face est bouffie, la dyspnée continue.

Tous les cardio-toniques se montrent insuffisants et la diurèse diminue. Et le malade meurt, le 25 Avril 1935.

A l'autopsie, foie énorme, de 4 kilogr., gris ardoisé, dur

La rate est foncée, dure, grosse de 500 gr.

Le pancréas est sclérosé et coloré.

Le péricarde contient 200 gr. de liquide séreux.

Le cœur est gris, mou, dilaté.

Il y a du liquide au niveau des deux plèvres.

Des prélèvements sur chaque organe sont faits et envoyés au Docteur Doubrow pour examen histologique, dont nous n'avons pas encore le résultat.

c) Il est également des *Formes à rémissions transitoires*.

C'est le cas de plusieurs malades dont nous avons repris ici l'histoire et que nous continuons à suivre.

Ils présentent, à des époques assez rapprochées, des défaillances

subites ventriculaires, s'accompagnant d'œdèmes, voire d'hydrothorax ou d'ascite. Quoique peu sensibles à la thérapeutique, ils se rétablissent partiellement au bout d'un temps plus ou moins long et peuvent reprendre une petite occupation sédentaire jusqu'à une nouvelle rechute.

Au moment des crises asystoliques, leur électro-cardiogramme présente une figure de bas-voltage, comme nous l'avions indiqué. Il peut reprendre, semble-t-il, un peu d'amplitude au moment des améliorations. Le bruit de galop perçu chez ces sujets est, par contre, immuable, malgré leur adaptation aux nouvelles conditions circulatoires.

d) On peut distinguer encore, suivant la prédominance de certains symptômes cardiaques :

Une Forme *ventriculaire droite*, avec cyanose, battement des jugulaires, image radioscopique de la masse cardiaque étendue vers la droite.

Une Forme *auriculaire*, avec apparition précoce d'arythmie complète, comme dans les cas d'Althausen et Kerr.

e) Enfin, il nous faut examiner des *Formes complexes et intriquées*, dans lesquelles la participation au syndrome d'éléments dus à l'âge ou à l'intoxication éthylique est susceptible de créer une certaine divergence évolutive.

Un exemple de ce cas est donné par une observation de Letulle, datant de 1897, relatant l'histoire d'un homme de 43 ans, « alcoolique impénitent », hospitalisé à plusieurs reprises pour des attaques d'asystolie avec cyanose, de plus en plus mal amendées par la digitale, et qui fut, à l'autopsie, reconnu porteur d'une Cirrhose hépatique hypertrophique pigmentaire. Ce malade n'avait jamais présenté de diabète.

L'observation suivante, due à l'obligeance de MM. Lemaire, Roy et Mallarmé, réalise aussi un de ces cas complexes :

OBSERVATION X (MM. LEMAIRE, ROY, MALLARMÉ)

M. Leco..., âgé de 54 ans, garçon de magasin, accuse depuis un mois une dyspnée presque continue, s'accusant surtout à l'effort. Elle oblige parfois le malade à se lever la nuit, tant le décubitus lui est insupportable.

En même temps que la dyspnée, sont apparus des œdèmes des membres inférieurs, de l'oligurie coïncidant avec une distension abdominale et une augmentation du poids. Le début de ces accidents a été, dans l'ensemble, assez brusque. Rien, dans les antécédents, ne les faisait prévoir : à part une fièvre typhoïde dans l'enfance, deux accès de paludisme et quelques accès dysentériques aux colonies, le malade s'est toujours bien

porté. Il n'a jamais contracté de maladies vénériennes et son passé n'est pas entaché de Rhumatisme articulaire.

Depuis 5 ans, cependant, les fonctions génitales ont fléchi. Depuis un mois surtout elles sont frappées d'impuissance.

Depuis un an ou deux, le système pileux s'est atrophié, en particulier dans la région des cuisses, aux aisselles, au pubis. La queue du sourcil a été de moins en moins fournie, mais la barbe est restée ce qu'elle était.

Depuis quelques mois, se sont instituées une certaine frilosité, une tendance au sommeil diurne, avec insomnie nocturne.

A l'examen, on est frappé par une coloration brunâtre de la peau, installée depuis peu, avec prurit généralisé assez intense.

Le malade est légèrement cyanosé et ictérique.

Il présente des œdèmes accentués des membres inférieurs, prenant le godet.

Le cœur paraît augmenté de volume, les bruits battent rapides et irréguliers. On ne perçoit ni bruit de galop, ni souffle.

La tension artérielle est basse : Max. : 10, Min. : 7. Le pouls bat à 110.

Le foie est gros, sensible, débordant d'un travers de main sous le rebord costal.

L'auscultation des poumons fait percevoir quelques râles de bronchite, sans signes d'épanchement pleural.

Les urines sont rares, contiennent des traces d'albumine, mais n'ont jamais contenu de sucre.

Le système nerveux est normal, les réflexes tendineux et pupillaires ne sont pas modifiés.

On remarque l'atrophie du système pileux, les testicules atrophiés. L'épreuve du dynamomètre objective une importante diminution des forces musculaires.

Examens complémentaires :

La *Radiographie* montre une augmentation de volume globale de la masse cardiaque, un ventricule gauche particulièrement développé, des ombres hilaires fortement accentuées.

L'*Electro-cardiogramme* montre un flutter, coupé d'extra-systoles ventriculaires. L'accident T, visible en D1, est inversé.

Le *Métabolisme basal* est abaissé de 3,8 %.

Le Wassermann est négatif.

La glycémie est sensiblement normale (1 gr. 24 — 1 gr. 93 — 1 gr. 18).

Le dosage de l'urée sanguine montre 0 gr. 32 d'urée par litre.

Malgré les toni-cardiaques et l'extrait thyroïdien, les œdèmes s'accroissent de jour en jour, la dyspnée s'accroît, et le malade succombe au bout d'un mois.

L'âge du sujet, la date récente de la mélanodermie, l'incertitude de l'Hémossidérose, nous empêchent de classer ce cas parmi les formes pures vues plus haut.

f) Des *Formes latentes*, enfin, paraissent assez fréquentes.

L'examen d'un sujet atteint de Cirrhose hypertrophique légère, avec pigmentation modérée, fait découvrir un bruit de galop et une atrophie génitale. Parfois le seul examen électro-cardiographique révèle un point faible cardiaque.

g) Des *Formes suivant le sexe* du sujet atteint peuvent être également envisagées. L'Hémossidérose n'épargne pas nécessairement le sexe féminin. Si l'aplasie testiculaire est chez l'homme quasi de règle on peut observer chez la femme des troubles ovariens. Cependant il n'y a pas là une loi absolue : Témoin l'observation qui suit, recueillie par M. Jean Antonelli qui a bien voulu nous la communiquer.

OBSERVATION XI [J. ANTONELLI].

M^{me} Hud..., 44 ans, se plaint dès Janvier 1934 d'asthénie, d'amaigrissement considérable : perte d'une dizaine de kilogs en quelques mois.

Elle accuse de l'anorexie et des signes de diabète : polydipsie et polyurie. Un examen des urines révèle une glycosurie importante (53 gr. par 24 heures) sans corps acétoniques. La glycémie est à 2 gr. 15 ^o/₁₀₀.

Examinée en Juillet 1934 la malade se présente avec un syndrome typique de *Diabète Bronzé*.

Pigmentation diffuse, très accusée surtout aux mains, au visage, dans la région supérieure du thorax, associée à de nombreuses éphélides.

Le Foie est énorme, dépassant d'un très large travers de main le rebord costal. Il est très dur, régulier, indolore. Il n'y a pas d'ascite ni de circulation collatérale. La rate est normale.

La glycosurie est marquée avec polyurie et hyperglycémie.

L'aire de glycémie provoquée est très étendue.

Par ailleurs l'examen pulmonaire est cliniquement et radiologiquement négatif. Le cœur apparaît normal. La tension artérielle est à Max. : 13, Min. : 7.

Le système nerveux ne présente aucune atteinte. Il n'y a pas d'améiorrhée.

Mise à un régime apportant environ 54 gr. d'Hydrates de Carbone et au traitement insulinique (20 unités pro die) la malade reprend 7 kilogs en trois mois $\frac{1}{2}$ et paraît très améliorée.

Cependant elle est revue à nouveau en Août 1935, présentant alors un syndrome typique d'*insuffisance cardiaque*.

La dyspnée est intense, apparue brusquement en quelques jours. L'op-

pression est continue avec des accès paroxystiques nocturnes. Elle s'accompagne de palpitations violentes, d'œdème des membres inférieurs, d'insomnie, d'anorexie complète et de douleurs dans l'hypocondre droit.

L'examen confirme la défaillance myocardique :

Cyanose des lèvres et des extrémités s'associant à la mélanodermie.

Orthopnée avec polypnée.

Bruits du cœur rapides, irréguliers (100-110) sans souffle orificiel.

Tension artérielle Max. : 12, Min. : 10.

Foie très gros, dur, lisse, sensible. Splénomégalie appréciable à la palpation et à la percussion. Très légère ascite sans circulation collatérale.

Œdème mou très accentué au niveau des membres inférieurs.

Les deux bases pulmonaires sont mates avec abolition des vibrations vocales et du murmure vésiculaire à la base droite.

Une ponction exploratrice montre un liquide séro-fibrineux, contenant de très nombreux globules rouges, quelques lymphocytes, quelques polynucléaires, de rares cellules endothéliales. Absence de germes à l'examen direct et aux cultures. Taux de l'albumine 20 gr. p. 1000.

L'oligurie est marquée (700 cc.). Divers examens d'urines faits antérieurement ont montré la présence de glycosurie intermittente peu abondante (3 gr. 25, 3 gr. 50).

L'*Electrocardiogramme* montre

En D1 accident P bifide
complexe QRS de peu d'amplitude
Onde T invisible

En D2 accident P bifide
complexe QRS non modifié
onde T aplatie et diphasique

En D3 accident P empaté et inversé
complexe QRS épaissi, peu ample
onde T à peine visible, positive, écrasée.

Les tonicardiaques obtiennent en trois semaines une amélioration très sensible.

En Résumé, chez une femme atteinte d'Hémossidérose se déclanchent en quelques mois, sans cause, des phénomènes asystoliques. Aucun écart de régime, aucun surmenage n'a pu être relevé par l'interrogatoire.

Des *Formes Étiologiques* pourront sans doute être classées, lorsque le syndrome Endocrino-Hépatomyocardique se sera enrichi d'observations nouvelles.

Deux faits extrêmement différents nous ont frappé, en analysant le passé de nos malades.

D'une part, un *facteur héréditaire constitutionnel* semble pouvoir être

invoqué chez plusieurs d'entre eux. Les malades des Obs. I et IV nous ont déclaré avoir été toujours assez pigmentés. Le frère du sujet de l'observation IV est également brun.

Un autre malade que nous avons examiné pour Cirrhose pigmentaire a perdu son frère d'accidents hépatiques et cardiaques combinés.

D'autre part, l'Hémossidérose — et c'est là, sans doute, une simple coïncidence — semble frapper avec prédilection les mécaniciens et employés de chemin de fer. Telle était la profession des malades I, V et VI, du cas d'Ungeheuer, ainsi que du cas N° 4 d'Althausen et Kerr ¹.

Il semble donc, en conclusion, qu'on puisse insister, du point de vue étiologique, sur une prédisposition constitutionnelle (qui est en faveur de la pathogénie endocrinienne) et sur une sensibilité particulière à certains toxiques, dont l'alcool.

Le *Pronostic* est difficile à porter, tant il existe, nous l'avons vu, de variétés évolutives.

Cependant, il est un accident qu'on doit redouter au plus haut point, c'est le collapsus subit. Plusieurs observations signalent, en effet, la mort subite comme une éventualité possible. Ce collapsus brutal fait songer aux accidents brusques du Diabète et de l'Insuffisance surrénale aiguë. Cependant, les formes *sans diabète*, très fréquentes comme nous l'avons noté, paraissent les plus graves. Les formes *diabétiques*, grâce à l'insuline, sont compatibles avec une longue survie.

Les éléments qui doivent guider le pronostic sont essentiellement :

1° L'allure de la défaillance myocardique.

Si, malgré les toni-cardiaques, l'oligurie, les œdèmes, l'oppression, ne cèdent pas et continuent à voisiner avec un bruit de galop et un souffle de dilatation ventriculaire, le pronostic est des plus réservés.

2° Le tracé électro-cardiographique et l'aspect radiologique. Un écrasement des accidents du complexe, coïncidant avec un gros cœur augmenté de volume dans toutes ses dimensions, est du plus fâcheux pronostic.

3° L'âge du sujet : les réserves sur l'avenir doivent être d'autant plus grandes que le sujet est plus jeune.

4° La nature du diabète : un diabète acidotique est plus fâcheux qu'une simple glycosurie sans dénutrition azotée.

1. Au moment où nous donnons ce travail à l'impression, MM. Bouchut et Loras publient deux cas analogues aux nôtres : deux employés à la Compagnie P.L.M.

CHAPITRE IX

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Le diagnostic du syndrome Endocrino-Hépatomyocardique de l'Hémossidérose est en général facile, pourvu qu'une analyse complète des symptômes aille découvrir, d'une part le bruit de galop, d'autre part l'aplasie génitale, deux phénomènes trop souvent méconnus parce que non ou mal recherchés.

A cause de la mélanodermie, il faut discuter, dans certains cas, la *maladie d'Addison*. Théoriquement, la pigmentation y est moins uniforme, les muqueuses sont plus souvent intéressées, l'asthénie est plus marquée, notamment au dynamomètre. En réalité, aucun signe distinctif absolument net ne peut être recherché dans l'état de la peau et des muqueuses.

Contre la maladie d'Addison, plaideront seulement l'énorme foie cirrhotique, les autres signes endocriniens, l'allure de la défaillance cardiaque.

Cependant, les deux syndromes peuvent coexister.

Certaines *mélanodermies biliaires* (de Gilbert et Lereboullet) sont de diagnostic très difficile — en particulier chez la femme. L'aspect terreux de la peau, l'hypertrophie hépatique sont des points communs aux deux syndromes. Chez une femme que nous avons traitée dans le service de notre maître Laubry, le diagnostic était délicat, du fait d'une arythmie complète associée aux signes précédents : on élimina l'idée d'une hémossidérose à cause de l'hépatomégalie trop modérée, du teint plus jaunâtre que plombé et en raison de l'absence de signes endocriniens nets. L'autopsie montra une Cirrhose biliaire, maladie rare de nos jours.

La simple *Cirrhose alcoolique*, avec insuffisance cardiaque associée,

peut laisser place au doute lorsqu'il s'agit de vagabonds, dont la pigmentation est née de la misère et du défaut d'hygiène.

Nous avons observé, il y a quelques semaines, avec MM. A. Meyer et Olivier, dans le service de notre maître Donzelot, un homme âgé présentant une cirrhose hypertrophique, avec atrophie testiculaire, chute des poils et, par ailleurs, atteint d'insuffisance cardiaque légère avec arythmie complète. Il faut, dans des cas analogues, chasser l'hypothèse d'hémossidérose si la pigmentation n'est pas nette.

Lorsque les signes hépatiques et l'altération générale dominent le tableau clinique, il faut songer à éliminer un *Cancer du foie*, et tout spécialement le *sarcome mélanique*, donnant une teinte brune à la peau et une cachexie rapide.

On a noté, dans quelques rares cas, l'association possible de néoplasme hépatique et de pigmentation ferrique.

Caussade et Milhit ont signalé la confusion possible entre l'hémossidérose et la *Cirrhose pigmentaire tuberculeuse*, donnant au malade l'aspect d'un mulâtre, taché par place de plaques achromiques, comme dans le vitiligo. Mais cette hypothèse n'est à soulever que dans des cas rarissimes.

Ce qu'il importe avant tout de souligner ici, ce sont les difficultés de diagnostic qui se présentent lorsque les phénomènes de défaillance circulatoire sont au premier plan des symptômes.

Les erreurs les plus fréquemment commises sont de croire à un *foie cardiaque* simple, en négligeant la mélanodermie (parfois fruste) et les signes testiculaires. Ce foie congestif est moins hypertrophié, plus sensible, moins dur que le foie de l'hémossidérose. Il réagit mieux aux toni-cardiaques.

On peut songer aussi, comme dans deux des observations qui précèdent, à la *Symphyse cardiaque*, avec son gros foie et son asystolie de type hépatique irréductible. C'est moins par la recherche des signes de symphyse dont on sait l'inconstance que par l'analyse minutieuse des symptômes hépatiques et endocriniens que l'on arrivera à l'exactitude dans le diagnostic.

Enfin, dans les cas où le Diabète tient une grande place dans le tableau clinique, il faut savoir éliminer un *Diabète avec impuissance et hyperhémie* : le foie est moins gros, il n'y a pas d'atrophie testiculaire ni de mélanodermie.

En présence de phénomènes de collapsus cardiaque, il peut y avoir discussion sur sa nature, puisque le diabète, l'insuline, l'insuffisance surrénale aiguë, peuvent être en cause.

Tels sont les éléments essentiels permettant d'établir l'authenticité d'un syndrome Endocrino-Hépatomyocardique de l'Hémosidérose.

Ajoutons qu'il existe d'autres aspects d'*insuffisances cardiaques primitives* entrant comme lui dans le cadre des myocardies et dont on devra le différencier par une enquête étiologique et une analyse symptomatique aussi minutieuse que possible.

Le *Traitement* découlera de cet examen systématique.

Il doit être à quadruple objectif, puisque le cœur, les glandes vasculaires, le foie, le diabète réclament thérapeutique.

1° L'action toni-cardiaque devra être conduite avec énergie, étant donné les défaillances imminentes.

L'ouabaïne intraveineuse peut être employée avec succès, l'effet en étant vérifié sur la courbe de la diurèse. Digitale, théobromine, trouvent également leur emploi suivant les cas. Les classiques pilules de Lancereaux associant la scille, la scammonée et la digitale ont souvent un effet remarquable sur les œdèmes.

2° Le traitement opothérapique est de règle.

L'extrait surrénal total doit être préféré à l'adrénaline, car la cortico-surrénale est, nous l'avons vu, atteinte avec prédilection. La cortine doit être tentée comme plus active. Mais les extraits de cortico-surrénale augmentent la glycémie. (Regnier et Simonnet).

L'extrait thyroïdien, qui a donné déjà de beaux succès dans des hypothyroïdies avec défaillance cardiaque, mérite d'être utilisé avec méthode et mesure.

La médication pourra se calquer sur les modalités de l'affection, en devenant poly-glandulaire.

Ainsi, l'extrait orchitique et l'extrait d'hypophyse antérieure seront, dans certains cas, associés aux produits précédents.

3° Le diabète acidotique doit être traité par l'insuline, avec les précautions qui s'imposent chez des sujets au système circulatoire fragile et fréquemment frappés d'accidents d'hypoglycémie, malgré l'apport hydrocarboné, d'usage après chaque injection. Nous avons vu que l'insuline améliore à la fois le diabète, la mélanodermie et l'état général.

Faut-il injecter aux diabétiques de l'extrait hypophysaire ? Cette technique paraît indiquée, puisque l'injection d'un pareil produit détermine une hyperplasie fonctionnelle du pancréas endocrine sous l'influence

d'une hormone, la *pancréato-stimuline*. Mais, en dehors de la pancréato-stimuline, l'hypophyse antérieure contient, nous l'avons indiqué, un principe hyperglycémiant, l'« *hormone diabétogène* », que l'on peut injecter au contraire en cas d'accident hypoglycémique.

L'idéal serait de pouvoir dissocier pratiquement ces deux principes, le premier (pancréato-stimuline) servant à entraver les accidents d'acidose, le second (hormone contra-insuline) évitant l'hypoglycémie.

4° L'état du foie indique une diététique particulière, sans cependant établir un régime trop sévère chez des sujets amaigris et fatigués.

Des injections de glucose seront indiquées chez les sujets non diabétiques, l'apport du sucre étant favorable à la cellule hépatique comme à la cellule myocardique.

Dans l'ensemble, le traitement doit être poursuivi en tenant compte de l'état circulatoire général, par la prise régulière de la tension artérielle ; de l'état humoral, par la recherche régulière de la glycémie ; de l'état cardiaque, par les tracés électro-cardiographiques et les examens radioscopiques périodiques.

A côté de résultats décevants, on aura la consolation de survies inespérées.

CHAPITRE X

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

— Il existe un *syndrome* résultant de l'association des éléments suivants :

- Aplasies endocriniennes multiples,
- Hépatite chronique scléreuse,
- Hémosidérose viscérale diffuse,
- Insuffisance myocardique sévère.

La réunion de ces symptômes disparates n'est pas le fait de coïncidences. Il s'agit d'une entité morbide bien définie, s'apparentant à la « *Cirrhose pigmentaire* », dont elle réalise un aspect particulier.

— La *défaillance cardiaque* revêt un type spécial.

Elle survient brusquement, avec un minimum de signes fonctionnels, chez un sujet jeune, indemne de toute tare vasculaire, toxique ou infectieuse.

Elle est d'emblée sévère, se traduisant par un assourdissement des bruits du cœur ; un bruit de galop avec ou sans souffle de dilatation ventriculaire ; un effondrement de la tension artérielle ; parfois des troubles du rythme, tels que tachy-arythmie par fibrillation auriculaire, dissociation auriculo-ventriculaire.

Elle est riche en signes périphériques : l'œdème, l'oligurie, la cyanose avec ou sans battements jugulaires systoliques, l'hydrothorax sont des symptômes fréquemment observés.

Elle a une tendance à l'irréductibilité progressive aux habituels toni-cardiaques.

Elle ne s'accompagne d'aucun signe d'inflammation et reste apyrétique.

Les tracés électro-cardiographiques se distinguent par une diminution d'amplitude de tous les accidents, réalisant un bas-voltage, et par les anomalies habituelles des complexes ventriculaires, auxquelles s'associe un aplatissement ou une inversion de l'onde T.

Ces modifications graphiques peuvent révéler des fragilités cardiaques latentes, au cours des Cirrhoses pigmentaires.

Les examens radiologiques révèlent un cœur augmenté de volume ; mais il y a contraste entre l'intensité des accidents circulatoires et l'augmentation modérée de la masse cardiaque.

— Le *syndrome poly-glandulaire* réside essentiellement en un Diabète acidotique ou léger ; une mélanodermie plus ou moins intense, frappant les muqueuses aussi bien que la peau ; une atrophie testiculaire ; un état ichtyosique des téguments, avec chute des poils axillaires et pubiens.

Ajoutons que l'asthénie et l'hypotension sont de règle. Chacune des notes de ce clavier endocrinien peut être appuyée ou absente ; ainsi se peuvent réaliser des multitudes de formes cliniques.

— Le *Foie* est siège d'une cirrhose hypertrophique. Son volume est considérable. En revanche, les signes d'insuffisance hépatique restent modérés. Il n'y a généralement pas d'ascite, sauf quand les œdèmes débordant les membres inférieurs envahissent l'abdomen et les bases pulmonaires.

— Anatomiquement, il existe une *Hémossidérose* portant sur la plupart des viscères.

Les fibres myocardiques sont dissociées par une prolifération conjonctive lâche. Elles sont de structure normale. Mais elles sont le siège d'une infiltration pigmentaire massive, surtout ramassée autour des noyaux cellulaires. Les vaisseaux coronaires sont intacts.

La plupart des glandes à sécrétion interne, essentiellement : le Pancréas, le Corps thyroïde, les Surrénales, les Testicules, sont frappées par la sidérose, par la sclérose et sont siège de régressions cellulaires.

Les surrénales et les testicules se montrent particulièrement atrophiées. L'hypophyse est infiltrée de pigments, mais d'apparence intacte.

Le foie réalise l'aspect classique de la Cirrhose pigmentaire. Il pesait dans un de nos cas, 4 kilogr. 700 (un des plus forts poids connus).

— La Sidérose peut entraver l'apport ou la fixation des éléments nutritifs nécessaires à la vie du myocarde ; mais elle est impuissante à

créer une asystolie grave. Il semble que le fonctionnement du cœur reçoive le contre-coup des troubles endocriniens et la défaillance cardiaque doit être rangée dans le cadre des *Myocardies*.

Au milieu du déséquilibre hormonal créé par les diverses altérations glandulaires, il est difficile d'incriminer, à l'origine du syndrome, la carence de telle ou telle endocrine.

Tout concourt cependant à accuser le Pancréas : son atteinte est constante ; en corrélation avec l'hypophyse, il est facteur de diabète ; son ablation réalise, chez le chat, l'Hémochromatose. Si ce dernier fait se trouve vérifié définitivement, il faut admettre le rôle essentiel du pancréas, en liaison avec le foie, dans la régulation du métabolisme du fer.

— Il est permis de suspecter un *facteur endocrinien à l'origine de la cirrhose* dont le foie est le siège. Cette sclérose entravant le jeu de la motricité hépatique et faisant perdre au foie son rôle de réservoir dans la circulation de retour, favorise la défaillance circulatoire et crée une menace pour le cœur droit, dès que s'instaure la stase veineuse.

— Les difficultés du Diagnostic varient avec la prédominance de tels ou tels symptômes. C'est à la symphyse péricardique, ainsi qu'au foie cardiaque banal qu'on songe, lorsque les phénomènes circulatoires dominent. C'est avec la maladie d'Addison, avec la cirrhose biliaire que la confusion peut s'établir en cas de mélanodermie prononcée. L'importance de l'atteinte générale a pu faire suspecter le cancer du foie ou le sarcome mélanique.

— La *Thérapeutique* vise à entraver la déchéance myocardique, à suppléer aux déficiences glandulaires, à nourrir la cellule hépatique et, en cas de diabète, à lutter contre l'acidose et l'inassimilation hydrocarbonée.

Malgré le régime, les toni-cardiaques, les ressources de l'opothérapie et l'action de l'insuline, le pronostic reste réservé.

— A côté des formes à rémissions, à évolution prolongée, il existe, en effet, des *formes brûlant les étapes* et susceptibles d'entraîner la mort subite. Il semble que ces évolutions graves soient l'apanage des sujets les plus jeunes, chez lesquels le diabète est souvent tardif ou absent, mais qui présentent apparemment une *débilité endocrinienne héréditaire constitutionnelle*.

Vu : le *Président de la Thèse*,
A. CLERC.

Vu : le *Doyen*,
G. ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABBOT : Pigmentation of cirrhosis of the liver in a case of hemochromatosis. (*J. of Path. and Bact.*, t. VII, 1901, p. 55.)
- ABEL et GIRARD : Mécanisme de la mélanodermie au cours des cirrhoses pigmentaires. (*Revue Française d'endocrinologie*, août 1933.)
- ACHARD : Cirrhose pigmentaire. (*Journal du Praticien*, 28 janvier 1922.)
— Cinq leçons sur le diabète. Paris, Baillière, édit., 1925.
- ACHARD et LEBLANC : Cirrhose bronzée. (*Soc. méd. hôp. Paris*, t. XXXVII, 23 décembre 1921, p. 1689.)
- ACHARD, BINET et RIBOT : Action des extraits d'organes sur l'hyperglycémie provoquée. (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXII, 1919, p. 788.)
- ALBOT : Hépatites et Cirrhoses. (Thèse, Paris 1931, Masson, édit.)
- ALLEN : Thyroidectomy for organic heart diseases. (*J. Missouri, M. A.*, 31 : 379-82, oct. 1934.)
- ALTHAUSEN et KERR : Hemochromatose. (*Endocrinology*, 11 : 377, 1927 ; 17 : 621, 1933.)
- ANSCHUTZ : Ueber Diabetes mit Bronzefärbung der Haut. *Deut. Arch. f. Klin. Med.*, 1899.
- ANSELMINO et HOFFMANN : *Klin. Wochenschrift*, n° 29, 21 juillet 1934.
- ANTONA (D') : Reviv. Mam. cirrosi epatica et atrofia testic. (*Il Policlinico sez. prat.*, 23 février 1931.)
- ARNULF : *P. M.*, 19 décembre 1934.
- ARON : L'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice des glandes endocrines génitales. (*Arch. d'Anat. d'Histol. et d'Embryol.*, 1932-1933, p. 237.)
- AUSCHER : A propos d'un cas de cirrhose pigmentaire hypertrophique avec diabète sucré. (*S. A.*, 1895.)
- AUSCHER et LAPICQUE : Recherches chimiques sur un cas de cirrhose pigmentaire. (*Soc. de Biologie*, mai-juin, 1896.)
- BARCROFT : *Vet.*, 1931, t. LXXX, VII, p. 486.
- BARRELET : Les glandes à secr. int. dans la cirrhose hépatique. (*Ann. d'Anat. Pathol.*, n° 9, p. 385-403, avril 1932.)
- BEZANÇON (F.), GENNES (L. de), DELARUE et OUMANSKY : Cirrhose pigmentaire avec infantilisme, insuffisance cardiaque et aplasies endocriniennes multiples. (*Soc. Méd. Hôp.*, 10 juin 1932, t. II, p. 967.)

- BINET, VERNES et MESSIMY : Réactions endocriniennes chez les chien atteints de diabète pancr. experim. (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXVI, 1934, p. 812.)
- BLUMGART, LEVINE, BREMER, DONOVAN : *The British Med. J.*, 6 octobre 1934.)
- BORK (K.) : *Virchow's Arch.*, 269, 1928.
- BOUCHUT, LEVRAT, FROMENT et LORAS : Les Complic. Card. des Cirr. Pigm. (*J. Med.*, Lyon, 5 octobre 1935.)
- BRAULT : Pigment pathologique (*S. A.*, mai 1895.)
- BRAULT et GAILLARD : Sur un cas de cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. (*Arch. Génér. de Méd.*, 1888.)
- 2 cas de Cachexie pigmentaire sans diabète. (*S. A.*, 1895.)
- BRUN (de) : *Rev. de Méd.*, 10 octobre 1910.
- BUFANO : Sopra un caso di cosiddetto « diabete bronzino ». (*Policlinico, Sezione Medica*, Anno XL, Rome, 1933.)
- CASTAIGNE : Ictère hémolytique avec sidérose pigmentaire du foie. (*Soc. Méd. Hôp.*, 1907.)
- CASSIDY et RUSSEL : La signification du bas-voltage des électrocardiogrammes. (*British Med. Journal*, 31 décembre 1932, n° 3.759, p. 1177.)
- CATHALA, RAVINA et de FONT-RÉAULX : Réaction atonique du myocarde sans insuffisance cardiaque dans un cas de myxœdème acquis de l'adulte. (*Soc. Méd. Hôp.*, 30 novembre 1934, p. 1665.)
- CAUSSADE et MILHIT : Des sidéroses viscérales. (*Bull. Médic.*, 1911, n°s 31-32.)
- CHABROL : Diabète bronzé et hémochromatose. (*Paris Médical*, 1923, n° 20.)
- CHALIER et NOVÉ-JOSSERAND : Hémolyse et Cirrhose pigmentaire chez un diabétique. (*Presse Médicale*, 1912, n° 20, p. 144.)
- Études critiques sur la conception des cirrhoses pigmentaires. (*Revue Méd.*, 1913, n° 3.)
- Répartition du fer pigmentaire et dosage du fer dans les viscères au cours de divers états pathologiques. (*Lyon, Méd.* 1913.)
- CHEVALLIER : La rate organe de l'assimilation du fer. (*Thèse*, Paris, 1913).
- CHVOSTEK : Pathogénie des cirrhoses. (*Wiener Klinische Wochenschrift*, 1922, t. XXXV.)
- CLAUDE et SOURDEL : Hémosidérose viscérale et insuffisance pluriglandulaire. (*Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 3 juillet 1912.)
- CLAUDE et GOUGEROT : Les Syndromes d'Insuffisance pluriglandulaire. (*Rev. de Méd.*, XXVIII, 861, 950, 1908.)
- CLERC, BASCOURRET et R. ANDRÉ : Cirrhose pigmentaire avec atrophie testiculaire et insuffisance grave du cœur. (*Soc. Méd. Hôp.*, 5 juillet, 1935, n° 24, p. 1228.)
- CLERC : Troubles cardiaques au cours du Diabète sucré. (*Problèmes actuels de Pathol. Méd.*, 3^e série, 1934, Masson, édit.)
- COHN : Anterior pituitary-like principle in the treatment of maldescent of the testicle. (*J. of Ann. Med. Assoc.*, 14 juillet 1934.)
- CUTLER et LEVINE (*P. M.*, 9 juin 1934.)

- DEGLAUDE (L.) : L'électrocardiographie et son application à l'étude de l'insuffisance cardiaque. (*Thèse*, Paris, 1926.)
- DELABRET : Mélanodermie dans les états hyperthyroïdiens. (*XXV^e Congrès des Aliénistes et Neurologistes de langue française*, 1921, P. M. 1921, n° 67.)
- DELANDE : Manifest. cardio-artérielles au cours des affections hépatovésiculaires. (*Rev. Mal. Foie*, 3^e année, n° 2, mars-avril 1933.)
- DONZELOT et KISTHINOS : La tension artérielle. (1 vol., Baillière, édit., Paris, 1935.)
- DONZELOT : *Soc. Méc. Hôp.* Séance du 21 juin 1935.
- DUJARDIN et PARTURIER : Retentissement cutané des troubles hépatiques. (*Rev. Mal. Foie*, 1926, p. 219.)
- DUMPHY : Hemochromatosis. (*Boston Medical J.*, t. 190, 441, 1924.)
- DUNN : Discussion ou hemochromatosis. (*Brit. med. J.*, t. II, p. 783, 1921.)
- DUTOURNIER : Diabète bronzé. (*Thèse*, Paris, 1895.)
- DUVERNAY : Hémosidérose viscérale et cirrhoses dites pigmentaires. (*Thèse*, Lyon, 1905.)
- ENRIQUEZ, CARRIÉ et LAPLANE : Mélanodermie hépatique. (*S. M. H.* 1922, 21 juillet.)
- EVEN : Le problème de la classification des cirrhoses du foie. (*La Médecine*. 1930, n° 10.)
- Les cirrhoses pigmentaires du foie. (*Thèse*, Paris, 1932.)
- FAHR : Myxœdema heart. (*The Amer. Heart Journ.*, 1927, t. III, p. 14.)
- FALTA : *Die Erkrankungen der Buldrüsen*, 1913, p. 373.
- FAUVERT : *Le Foie vasculaire*. (*Thèse*, Paris, 1935.)
- FIESSINGER (N.) : *Physio-Pathologie des Syndromes Endocriniens*. Masson, édit., 1933.
- *Leçons sur les Maladies du Foie*, Maloine, éd., 1933.
- FIESSINGER et LAURENT : Contribution à l'étude du diabète bronzé. (*Ann. de Médecine*, 15 août 1914, t. II, p. 129.)
- FITTIPALDI : Cirrosi epatica. (*Reviv. mam. atrofia testicol Endocrino et patho constiz.*, juin 1931.)
- FOURNET : Cirrhose pigmentaire et glandes vasculaires sanguines. (*Thèse*, Paris, 1932.)
- FREYCHE : Contribution à l'étude des cirrhoses pigmentaires. (*Thèse*, Bordeaux, 1926.)
- FRISCH : Ueber familiäre Hämochromatose. (*Wien. Arch. f. inn. Med.*, 1922, t. IV, p. 149.)
- FROYEZ : Les accidents cardiaques au cours de la maladie de Basedow. (*Thèse*, Paris, 1928.)
- GARART et MONES : Contribution à l'étude de la cirrhose pigmentaire. (*P. M.*, 1923, n° 31.)
- GANDY : Infantilisme réversif, dysthyroïdie et dysorchidie. (*S. M. H.*, décembre 1906, p. 1226.)
- GENNES (L. de), DELARUE et ROYER DE VÉRICOURT : *Bull. Soc. Méd. Hôp.* n° 22, 1^{er} juillet 1935, p. 1088

- GENNES (L. de) : Sur une hypertension artérielle paroxystique puis permanente suivie pendant trois ans. (*Soc. Méd. Hôp.*, 3 juillet 1931.)
- GENNES (L. de) : Cirrhose bronzée. (in *Pratique Médico-Chirurgicale*, Masson.)
- GILBERT, CASTAIGNE et LEREBoullet : Diabète par hyperhépatie dans les cirrhoses pigmentaires. (*S. B.*, 1900.)
- Fonctionnement des cellules hépatiques infiltrées de rubigine au cours des cirrhoses pigmentaires. (*S. B.*, 1900.)
- GILBERT et COURY : Tachycardie paroxystique et mélanodermie du type addisonien. Leur pathogénie sympathicotonique. (*S. M. H.*, 1922, 1^{er} décembre.)
- GILBERT et FOURNIER : Nanisme biliaire. (*Rev. Mal. enfance*, 1895.)
- GILBERT et GRENET : Cirrhose hypertrophique pigmentaire. (*S. B.*, 1896.)
- GILBERT et LEREBoullet : Les mélanodermies d'origine biliaire. (*S. M. H.*, 1902.)
- GONZALEZ HERNANDEZ : Thèse, Montpellier, 1892.
- GOUGET : La cirrhose bronzée. (*Gaz. Hôp.*, 1910.)
- La pigmentation des muqueuses dans les cirrhoses pigmentaires avec ou sans diabète. (*S. M. H.*, 1912.)
- HALBRON et H. P. KLOTZ : Hypertension artérielle et glandes endocrines. (*P. M.*, 8 juin 1935.)
- HANOT et CHAUFFARD : Diabète bronzé. (*Revue de Médecine*, 1882.)
- Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. (*Rev. Médicale*, 1882, 385.)
- HEIM de BALSAC : *Soc. Méd.*, Paris, 11 juillet 1931.
- HERZFELD : Ueber Herzstorungen bei Stoff. und endokrinen Erkrankungen. *f. Arztl. Fortbild.*, 29 : 595-600, 1^{er} oct. 1932.)
- HESS. U. ZURHELLE : Klinischer und pathologisch. anatomischer Beitrag zu Bronze diabetes. (*Zeit. Klin. Med.*, t. LVII, p. 344, 1905.)
- HIGGINS and PITTS : Hemochromatosis (*South M. J.*, 24 : 181, 1931.)
- HOUSSAY, BIASOTTI et RIETTI : Propriétés de la substance diabétogène anté-hypophysaire. (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXVI, 1934, p. 127.)
- HOWARD et STEVENS : Ther iron metabolism of hemochromatosis (*Arch. int. Med.*, t. XX, p. 896, 1917.)
- HOWARD : Hemochromatosis. (*Oxford Med.*, 1921, n° 4.)
- JEANSELME : Hématologie et pathogénie du diabète bronzé. (*S. M. H.*, 1897.)
- JEANSELME et PAPILLON : Sur la signification du pigment ocre. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1897.)
- JONA ISRAELI : Syndrome pluriglandulaire à participation hépatique. (Thèse, Paris, 1931.)
- JOSUÉ et BELLOIR : L'insuffisance fonctionnelle du cœur hypertrophié. Son origine surrénale. L'asystolie surrénale. (*Bull. Soc. M. Hôp.*, 3 avril 1914.)

- KEITH and MC NAIR : Hemochromatosis, diabetes mellitus Primary Carcinoma of the liver. (*Canada, M. A. J.*, 22 : 528, 1930.)
- KELSCH et KIENER : Les cirrhoses pigmentaires paludéennes. (*Traité des maladies des Pays chauds*, Paris, 1889.)
- KUHL : Blutumsatz bei allgemeiner Hamochromatose. (*Deutsch. Arch. Klin. Med.* t. CXXXXIV, 331, 1924.)
- LABBÉ (M.) et BOULIN : Hirsutisme, diabète et mélanodermie. (*S. M. H.*, 1924, 11 juillet.)
- LABBÉ (M.), BOULIN, AZERAD et UHRY : Diabète bronzé avec infantilisme tardif. (*S. M. H.*, 1931, 27 mai.)
- LABBÉ (M.), NEPVEUX et BESANÇON : Cirrhose hypertrophique pigmentaire du foie et lambliaose intestinale. (*S. M. H.*, 1929, 5 juillet.)
- LABBÉ (M.) et BITH : Le diabète bronzé. (*Arch. des maladies de l'App. Digestif et de la nutrition*, 1912.)
- Un cas de diabète bronzé. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1^{er} février 1912.)
- LABBÉ (M.) et STEVENIN : Une forme atténuée de cirrhose hépato-pancréatique avec diabète bronzé. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18 mai 1922.)
- LABBÉ (M.) et BAUGMARTNER : Diabète aigu avec cirrhose pigmentaire. (*Paris Médical*, 4 avril 1914.)
- LABBÉ (M.), BOULIN et PETRESCO : Étude histologique d'un cas de cirrhose pigmentaire du foie avec diabète et infantilisme régressif. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18 mars 1932, p. 440.)
- Le Diabète bronzé. (Cirrhose pigmentaire du foie et diabète). (*Annales de Médecine*, t. XXXVII, n° 1, janvier 1935, p. 5-40.)
- LABBÉ (M.) et PETRESCO : Cirrhose pigmentaire et diabète bronzé. (*Ann. d'anat. path.*, t. IX, n° 7, juillet 1932.)
- LAFITTE et CARRIÉ : Cirrhoses Pigmentaires. In *Nouveau traité de Pathol. Int.* (Doin, édit., 1928.)
- LAIGNEL-LAVASTINE : Mélanodermie dans la descendance d'un neuro-fibromateux. (*S. M. H.*, 1924, 18 juillet.)
- LAIGNEL-LAVASTINE, TROISIER (J.), BOQUIEN (Y.) : Association de la Cirrhose du foie à une dépilation et à une insuffisance thyro-ovarienne. (*Bull. Soc. M. Hôp.*, 25 mai 1931.)
- LAUBRY (Ch.), MUSSIO-FOURNIER et WALSER (J.) : Syndrome angineux et insuffisance thyroïdienne. (*Bull. Soc. M. Hôp.*, 21 novembre 1924.)
- LAUBRY (Ch.) et WALSER (J.) : Sur un cas d'insuffisance cardiaque primitive. Les myocardies. (*Bull. Soc. M. Hôp.*, 19 mars 1925.)
- LAUBRY (Ch.) et MOUGEOT (A.) : Pathogénie et signification des bruits de galop mésodiastolique et protodiastolique. (*Bull. Soc. M. Hôp.*, 9 décembre 1921.)
- LAUBRY (Ch.) et TZANCK : Les déséquilibres de la circulation de retour. (*Bull. Soc. M. Hôp.*, 23 janvier 1931, p. 142.)
- La circulation de retour ; étude physiologique et pathogénique. (*P. M.*, 23 mars 1932.)
- LAUBRY (Ch.), WALSER et DEGLAUDE : Modific. électrocardiographiques du

- cœur isolé en rapport avec les variations du régime calcique. (*Arch. Mal. Cœur*, n° 4, 1932.)
- LAUBRY (CH.) : Hypertension paroxystique guérie par radiothérapie sur-rénale. (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 1927, p. 1216.)
- Maladies du Cœur et des Vaisseaux. (*Nouveau Traité de Pathol. Int.*, t. III, Doin, édit.)
- LAURENT : Processus d'hémolyse et cirrhose pigmentaire. (*Thèse*, Paris, 1914.)
- LEREBOULLET et MOUZON : Le diabète secondaire dans la cirrhose pigmentaire. (*S. M. H.*, 1921, 23 décembre, t. II, p. 1681.)
- LEREBOULLET : Les Cirrhoses biliaires (*Thèse*, Paris, 1902.)
- LESURE : Dosage du soufre dans les tissus et les liquides de l'organisme. (*Prog. Méd.* 1926, n° 46.)
- LETULLE : Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, février 1885.)
- Cirrhose hypertrophique pigmentaire alcoolique (*Soc. anat.*, 1896.)
- 3 cas de cirrhose hypertrophique pigmentaire non diabétique. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1897.)
- LEVY et JAUSION : Cirrhose pigmentaire chez un syphilitique. Son évolution sous l'influence du traitement. (*S. M. H.*, 1925, 6 novembre.)
- LOEPER : La Thiémie normale et pathologique. (*Progrès Médical*, 1926, n° 46.)
- LOEPER, DECOURT et OLLIVIER : La mélanodermie surrénale et les variations du soufre sanguin. (*S. M. H.*, 1926, 19 février.)
- Le soufre et la mélanodermie des cirrhoses. (*S. M. H.*, 1926, 26 mars.)
- LOEPER, DECOURT et TONNET : Formation du soufre dans les épanchements. (*S. B.*, 1926, 30 janvier.)
- Le passage dans le sang du soufre contenu dans les exsudats. (*S. B.*, 1925, 12 décembre.)
- Augmentation de la Thiémie après surrénalectomie. (*S. B.*, 1926, 6 février.)
- La destruction des hématies libère le soufre. (*S. B.*, 1926, 6 mars.)
- LOEPER, GARCIN et LESURE : Fonctions thiopexique et thioxydante des sur-rénales. (*S. B.*, 1926, 24 juillet.)
- Fonctions thiopexique et thioxydante du foie. (*S. B.*, 1927, 30 avril.)
- LOEPER, OLLIVIER et LESURE : Variations de l'aminoacidémie chez les mélanodermiques. (*S. B.*, 1925, 21 novembre.)
- LOEPER, OLLIVIER et TONNET : Les taux du soufre dans le sérum des mélanodermiques. (*S. B.*, 1925, 13 juin.)
- LOEPER, RAVIER et LESURE : Les deux pigments du diabète bronzé. (*S. M. H.*, 1928, 13 juillet.)
- LUTEMBACHER : Complic. hépat. dans l'Insuffis. Card. In vol. X-I, p. 584, Roger Widal Teissier.
- MALLORY-PARKER a. NYE : Experimental pigment cirrhosis due to copper poisoning. (*J. Med. Res.*, t. XLII, p. 461, 1921.)
- MALLORY : Hemochromatosis and chronic poisoning with copper. (*Arch. Int. Med.*, 1926, n° 37.)
- MARIE (P.) : Sur un cas de diabète bronzé. (*Semaine Méd.*, 1895, n° 27.)

- MARSH : Case of Bronze diabete with endocrine disturbances. (*Endocrinology*, 1924, VIII, pp. 795-802.)
- MASSARY (DE) et POTTIER : Un cas de diabète bronzé. (*S. A.*, 1895.)
- MASSARY (DE) : Les cirrhoses pigmentaires. (*Gaz. des Hôp.*, 1923, n° 34.)
- MAURIAC : Sur un cas de cirrhose pigmentaire. (*Bull. Méd.*, 1931, n° 8.)
- MEIROWSKI : Relations existant entre la peau, les organes et les glandes surrénales. (*Munchener, med. Wochenschrift*, 1911.)
- Sur la pigmentation des fragments de peau isolés du corps. (*Frankfurt Zeitschrift*, 1919.)
- MEISSER : Le Cœur dans le Myxœdème. (*Munch. med. Wochenschrift*, n° 46, 1920.)
- MICHEL : Les mélanodermies biliaires. (*Thèse*, Paris, 1902.)
- MILLES : Hemochromatosis, with special reference to its frequency and its association in women. (*Arch. Int. Med.*, 1924, n° 34.)
- MOSSE : Pigment cirrhose. (*Berl. Klin. Wochenschr.*, 1913.)
- MOSSÉ et DAUNIC : *Gaz. Hebd. Méd. et Chir.*, 1895.
- NIGAY : Diabète sucré et cirrhose du foie. (*Thèse*, Paris, 1929.)
- OBERNDORFER : Die pathologischen pigmente. (*Ergeb. der Allgem. Pathol.* t. XIX², 1921.)
- ODDO : Maladie d'Addison et cirrhose pigmentaire. (*S. M. H.*, 1^{er} décembre 1922.)
- OLLIVIER : La Cirrhose pigmentaire. (*Thèse*, Paris, 1925.)
- OPIE : A Case of hemochromatosis : Relation of hemochromatosis to bronzed diabetes. (*J. of exper. Med.*, t. IV, 1899.)
- PAISSEAU et OUMANSKY : Syndrome hypophysaire avec cirrhose du foie et splénomégalie. (*S. M. H.*, 14 février 1930.)
- PARKER : Case of bronzed diabetes. (*Brit. Med. Journ.*, 1903.)
- PARTURIER (G.) : *Les Syndromes Hépto-Endocriniens*. Un vol., Vigot, édit., Paris, 1935.
- PINAUD : Maladie pigmentaire. (*S. M. H.*, 1922, 30 juin.)
- PUGLIÈSE : Thyroïdectomie dans le traitement des Cardiopathies. (*P. M.*, 3 avril 1935.)
- RABANOW : Les glandes endocrines chez les Cardiaques. (*Rev. Médecine*, n° 9, novembre 1934.)
- RABÉ : *Soc. Anat.*, 1900.
- RAMOND : Les cirrhoses pigmentaires. (*Conférence de Clinique médicale Pratique*, 3^e série.)
- RATHERY : Le Diabète sucré. (*Biblioth. des Connaissances Médicales*.)
- RAUCHBACH : Troubles endocriniens dans la Cirrhose hépatique. (*Thèse*, Paris, 1932.)
- RECKLINGHAUSEN (V.) : Hämochromatose. (*Versamml. deut. Naturforscher und Aertzte*, 1889, 324.)
- RENDU et DE MASSARY : Cirrhose et diabète bronzé. (*Soc. Méd. Hôp. Paris* 5 février 1897.)

- RICHARDIÈRE : Cirrhose pigmentaire avec mélanodermie. (*Union Médicale*, 1895.)
- RICHON, ABEL, KISSEL : Cirrhose hépat. et mélanodermie. (*Revue Médicale de l'Est*, 15 mars 1933.)
- RINDFLEISCH : Uber Bronzediabetes mit Hamoglobinurie. (*Deutsches Arch. fur Klin. Med.*, 1918, p. 125.)
- RIVOIRE : *Acquisitions nouvelles de l'Endocrinologie*. Masson, 1933.
- RIVOIRE : Les Corrélations Hypophyso-endocrinienne. (*P. M.*, février-mars, avril-mai 1935, n^{os} 11-18-27-38.)
- ROCCO CALO : Un caso di cirrosi epatica di Morgagni-Laennec associata con ipogenitalismo tardivo. (*Rinascenza Medica*, t. VIII, 1^{er} mars 1931.)
- ROL : Syndromes Polyglandulaires. (*Thèse*, Paris, 1911.)
- ROQUE CHALIER et NOVÉ JOSSEMAND : Étude Critique sur la conception des Cirrhoses Pigmentaires. (*Revue de Médecine*, 1913, p. 353.)
- RÖSSELE : Versch. For. der Ers. in der Leber. (*Verhandl. d. deuts. path. Ges.*, t. X, p. 157, 1906.)
- ROESSLE : Die Verand. der Blutkopp. der Leber. (*Virchow's Arch.*, t. CLXXXVIII, p. 484, 1907.)
- ROUILLARD : Cirrhose pigmentaire et hémochromatose. (*P. M.*, 1922, n^o 34.)
- ROUILLARD et BARBEAU : Pigmentation cutanéomuqueuse avec insuffisance pluriglandulaire et modification de la thiémie. (*S. M. H.*, 1928, 22 juin.)
- ROUTIER : Action cardio-vasculaire de certains extraits hypophysaires (en collab. avec CLAUDE et PORAK). (*Soc. Biol.*, 15 février 1913.)
- ROUTIER : Étude Critique sur les Dissociations auriculo-ventriculaires. (*Thèse*, Paris, Baillière, 1915.)
- ROUTIER : Quelques notions théoriques d'électro-cardiographie. (*Écho Médical du Nord*, 24 février 1935.)
- SCHNILTER : Différenciation de la maladie d'Addison et de l'hémochromatose. (*Münchener Med. Wochenschrift*, 1931, t. LXXXVIII.)
- SCHOPPER : *Deutsche zeitsche fur Pathol.* Vol. VIII.
- SERGEANT, RIBADEAU, DUMAS, BABONNEIX : Insuffisance surrénale in *Traité Pathol. Médic.*, Maloine, 1921.
- SEXTON : Treatment of sexual under-development in the human male with the anterior pituitary-like hormone of urine pregnancy. (*Endocrinology*, n^o 1, janv.-fév., 1934, p. 47.)
- SEZARY : Pathogénie et sémiologie des mélanodermies du type addisonien. (*P. M.*, 1921, n^o 29.)
- Les mélanodermies d'origine endocrinienne. (*Journ. Méd. Franç.*, 1921, 11.)
- Aptitudes à la pigmentation cutanée. (*La Médecine*, 1921, n^o 12.)
- Conditions de la pigmentation cutanée. (*Biologie Méd.*, 1914, n^o 1.)
- Sympathique et pigmentation cutanée. (*Progrès Méd.*, 1923, n^o 23.)
- SEZARY et LEVESQUE : Maladie bronzée non addisonienne. (*S. M. H.*, 1922, 8 décembre.)

- SIEBERT (P.) : Zur Frage der Hæmochromatose. (*Beitr. z. path. Anat. v. z. allg. Path.* T. 84, p. 111, 14 février 1930.)
- SIMONDS : Ueber Bronzediabetes und Pigmentcirrhose. (*Berl. Klin. Woch.*, 1909, 531.)
- SOULIÉ (P.) : Le rôle des perturbations vago-sympathiques dans les accidents cardiaques de la maladie de Basedow. (*Thèse*, Paris, 1932.)
- SOURDEL : Contribution à l'étude anatomo-clinique des syndromes pluri-glandulaires. (*Thèse*, Paris, 1912.)
- SPRUNT : Hemochromatoses. (*Arch. Int. Méd.*, 1914.)
- STETSON AND PETERS : Carbohydrate metabolism in a case of hemochromatosis. (*Arch. int. Med.*, 50 : 226, 1932.)
- STEWARTS : Cirrhosis of hemochromatosis. (*Brit. med. J.*, t. II, 1066, 1922.)
- TAYLOR, STEVEN AND REID : Hemochromatosis in a depancreatized cat. (*Journ. of Pathology*, t. XXXIV, 793, 1931.)
- TINEL : Précis d'Endocrinologie Clinique, 1931.
- TROISIER : Diabète sucré. (*Soc. anat.*, 1871.)
- Sur un cas de diabète bronzé. (*S. M. H.*, 1897.)
- TROISIER (JEAN) : Rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires et de l'urobiline. (*Thèse*, Paris, 1910.)
- TROUSSEAU : Diabète sucré. (*Leçon de clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu*, 1863.)
- UHLÉNBRUCK : Hémochromatose familiale avec mélanurie. (*Deutsches Arch. für Klin. Med.*, Leipzig, 1930, n° 1.)
- UNGEHEUER : Fall von Bronzediabetes mit besonderer Berücksichtigung der Pigmentierungen. (*Virchow's Arch.*, t. CCXVI, p. 86, 1914.)
- VACHER et CHAPUIS : Un cas de diabète bronzé. (*Soc. Méd. Hôp.*, Lyon, 1^{er} mars 1932.)
- VAQUEZ et DONZELOT : Les crises d'hypert. art. paroxystiques. (*P. M.*, 1926, p. 1329.)
- VAQUEZ, DONZELOT et GÉRAUDEL : Le surrénalisme Hypertensif. (*P. M.*, 1929.)
- VEDEL, BAUMEL et DAGES : Un cas de diabète bronzé avec dénutrition et acidose. (*Société des sciences médicales et Biologiques de Montpellier*, avril 1934.)
- VILLARET, JUSTIN, BESANÇON et EVEN : Étude anatomo-clinique des cirrhoses pigmentaires du foie. (*Presse Méd.*, 27 avril 1932, n° 34, p. 672.)
- L'Hémolyse dans les cirrhoses pigmentaires. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 20 mai 1932, p. 778.)
- Étude critique sur les cirrhoses pigmentaires. (*Soc. M. H.*, Paris, 20 mai 1932, p. 779.)
- VILLARET, BESANÇON, CACHERA : Remarques cliniques sur un cas de cirrhose pigmentaire. Rôle de la syphilis et de l'hérédité diabétique. (*Science Méd. Pratique*, 1929, n° 16.)

- VILLARET, JUSTIN, BESANÇON, DOUBROW (S.) et EVEN : Cirrhose pigmentaire, sidérose avec hémossidérine et hémofuscine. (*Soc. Méd., Hôp. Paris*, 20 mai 1932, p. 764.)
- VILLARET, BITH et BERNAL : Un nouveau type de syndrome pluriglandulaire. (*Rev. Mal. Foie*, 1931, n° 1.)
- VILLARET, BITH et GUILLAIN : *Rev. Mal. Foie*, 1931, n° 2.
- VILLARET : Les Hypert. art. paroxystiques. (*P. M.*, n° 22, 1931.)
- WALSER (J.) : La Myocardie. (*Thèse*, Paris, 1925, Doin édit.)
- WEGENER : Ueber zwei Fälle von familiärer Hämochromatose. (*Z. f. Klin. Med.*, t. CVII, p. 113, 1928).
- WIDAL, ABRAMI et GENNES (de) : Colloïdoclasie et glandes endocrines. (*P. M.*, 6 mai 1922.)
- WOLLHEIM : Die Bultreservoir der Meuschen. (*Klin. Woch.*, 1933, 7 janvier, n° 1.)
- WOOD AND FITZ-HUGH : Hemochromatosis in a metal worker. (*Arch. int. Med.*, XLIV, 882, 1929.)
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
HISTORIQUE	11
<i>Chapitre Premier.</i> — APERÇUS CLINIQUES SUR LE SYNDROME ENDOCRINO-HÉPATO-MYOCARDIQUE	13
<i>Chapitre II.</i> — APERÇUS ANATOMIQUES SUR LE SYNDROME ENDO- CRINO-HÉPATO-MYOCARDIQUE.	41
<i>Chapitre III.</i> — DESCRIPTION D'ENSEMBLE DU SYNDROME ENDO- CRINO-HÉPATO-MYOCARDIQUE.	53
<i>Chapitre IV.</i> — LA DÉFAILLANCE MYOCARDIQUE	63
<i>Chapitre V.</i> — LES PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES.	81
<i>Chapitre VI.</i> — ÉTUDE ANATOMIQUE DU SYNDROME ENDOCRINO- HÉPATO-MYOCARDIQUE	89
<i>Chapitre VII.</i> — PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE ET ESSAI PATHO- GÉNIQUE	99
I. La myocardie pigmentaire	99
II. Les interventions endocriniennes	105
III. L'état et le rôle du foie	112
<i>Chapitre VIII.</i> — ASPECTS ÉVOLUTIFS ET PRONOSTIC	117
<i>Chapitre IX.</i> — DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT	127
<i>Chapitre X.</i> — CONCLUSIONS GÉNÉRALES	131
BIBLIOGRAPHIE	135

S. I. L. I. C.

IMPRIMERIE

41, RUE DU METZ

LILLE
